KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER AZAPERON-ETOMIDAT-NARKOSE BEIM LÄUFERSCHWEIN IN DER EXPERIMENTELLEN CHIRURGIE UND UNTER PRAXISVERHÄLTNISSEN

Josef Bachmeier

Diss
München
1984

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.vet.Dr.h.c. H. Schebitz

angefertigt unter Leitung von
Priv.-Doz.Dr.med.vet.Dr.med.habil. W. Erhardt

Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof.Dr.med. G. Blümel

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER AZAPERON-ETOMIDAT-NARKOSE BEIM LÄUFERSCHWEIN IN DER EXPERIMENTELLEN CHIRURGIE UND UNTER PRAXISVERHÄLTNISSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Josef Bachmeier
aus
Straubing

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof.Dr. W. Leidl

Referent: Prof.Dr.Dr.hc. H. Schebitz

Korreferent: Priv.Doz.Dr.Dr.habil. H. Waibl

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

In Dankbarkeit

meinem Vater zum Gedenken,

meiner Mutter zur Widmung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0016

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATURSTUDIE	3
2.1.	Azaperon	3
2.1.1.	Chemie	3
2.1.2.	Wirkungsmechanismus	3
2.1.3.	Wirkungseintritt und -dauer	5
2.1.4.	Wirkung auf Herz, Kreislauf und Blutdruck	6
2.1.5.	Wirkung auf die Atmung	7
2.1.6.	Wirkung auf die Körpertemperatur	7
2.1.7.	Analgetische Wirkung	8
2.1.8.	Metabolismus und Ausscheidung	8
2.1.9.	Toxizität	9
2.1.10.	Nebenerscheinungen	10
2.1.11.	Dosierung und Anwendung	10
2.2.	Etomidat	12
2.2.1.	Chemie	12
2.2.2.	Wirkungsmechanismus	13
2.2.3.	Wirkungseintritt und -dauer	15
2.2.4.	Wirkung auf Herz, Kreislauf und Blutdruck	16
2.2.5.	Wirkung auf Atmung, Blutgase und Säure-Basenhaushalt	18
2.2.6.	Wirkung auf die Niere	19
2.2.7.	Wirkung auf das Auge	19
2.2.8.	Wirkung auf den Elekrolythaushalt	20
2.2.9.	Analgetische Wirkung	20
2.2.10.	Wirkung auf Histaminliberation	21
2.2.11.	Metabolismus und Ausscheidung	21
2.2.12.	Toxizität	23

Seite

2.2.13. Nebenerscheinungen 23
2.2.14. Dosierung und Anwendung 25
2.3. Physiologische Werte der untersuchten Parameter 26

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 27
3.1. Zielsetzung 27
3.2. Versuchseinteilung 27
3.3. Pharmaka 28
3.4. Material und Methode Versuchsreihe A 28
3.4.1. Untersuchungsgut 28
3.4.2. Dosierung und Applikation 29
3.4.3. Versuchsablauf 29
3.4.4. Meßzeitpunkte und Parameter 31
3.5. Material und Methode Versuchsreihe B 32
3.5.1. Untersuchungsgut 32
3.5.2. Dosierung und Applikation 32
3.5.3. Versuchsablauf 33
3.5.4. Meßzeitpunkte und Parameter 35
3.6. Material und Methode Versuchsreihe C 39
3.6.1. Untersuchungsgut 39
3.6.2. Dosierung und Applikation 39
3.6.3. Versuchsablauf 40
3.6.4. Meßzeitpunkte und Parameter 40
3.7. Statistische Auswertung 41

4. ERGEBNISSE 42
4.1. Versuchsreihe A 42
4.1.1. Klinische Beobachtungen 42
4.1.2. Atmung, Blutgase und Säure-Basenhaushalt 43
4.1.3. Kardiovaskuläre Parameter 44
4.1.4. Körpertemperatur 45

Seite

4.2. Versuchsreihe B 46
4.2.1. Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums 46
4.2.2. Toleranzstadium 46
4.2.3. Verhalten während der Operation 47
4.2.4. Verhalten nach Operationsende 48
4.2.5. Kardiovaskuläre Befunde 48
4.2.6. Atmung 49
4.2.7. Körpertemperatur 50
4.2.8. Narkosekomplikationen 50
4.2.9. Befinden 1 Tag nach der Operation 51
4.3. Versuchsreihe C 52
4.3.1. Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums 52
4.3.2. Toleranzstadium 52
4.3.3. Verhalten während der Operation 53
4.3.4. Verhalten nach Operationsende 53
4.3.5. Kardiovaskuläre Befunde 54
4.3.6. Atmung 55
4.3.7. Körpertemperatur 55
4.3.8. Narkosekomplikationen 56
4.3.9. Befinden 1 Tag nach der Operation 56
4.4. Tabellen und Abbildungen 57

5. DISKUSSION 70
5.1. Versuchsreihe A 70
5.2. Versuchsreihe B 74
5.3. Versuchsreihe C 76

6. SCHLUSSBETRACHTUNG 80

7. ZUSAMMENFASSUNG 82

Seite

8. SUMMARY 84

9. LITERATURVERZEICHNIS 86

1. EINLEITUNG

In der experimentellen Chirurgie wird das Schwein immer häufiger als Versuchstier verwendet (4,8). Die Vorteile des Versuchstiers "Schwein" liegen vor allem in der guten Vergleichbarkeit Mensch - Schwein bezüglich Physiologie der Nieren, der Leber, des Pankreas, des Magen-Darm-Kanals, Ontogenese der Immunantwort sowie Reaktion auf Transplantate (56). Als alleiniger Vertreter des Rechtskoronartyps unter den Haussäugetieren weist das Schwein für mit dem Mensch experimentell vergleichende Herz- und Kreislaufstudien die erforderliche anatomisch-physiologische Eignung auf (26, 46).
In den meisten Fällen handelt es sich in der experimentellen Chirurgie um survival- bzw. recovery-Experimente, d.h. ein Überleben des Eingriffs ist zur weiteren Sachverhaltsbeurteilung und Versuchsauswertung nötig. Dies erfordert einerseits eine fachgerechte Anästhesie, um das Überleben der Tiere und damit das Gelingen des Versuches zu gewährleisten, andererseits werden an die Wahl der Narkosemittel besondere Anforderungen gestellt. Die Auswahl der Narkoseform hat sich nach dem Zweck der Narkose sowie nach den Anforderungen des zu erstrebenden Ziels zu richten (36).

In der experimentellen Chirurgie ist eine tiefe, reflexlose Narkose erwünscht, die für Eingriffe von verschieden langer Dauer anwendbar ist. ERHARDT und Mitarbeiter (28) räumen der Neuroleptanalgesie wegen der großen Stabilität und Sicherheitsbreite vor Mononarkosen oder reinen Inhalationsnarkosen den Vorzug ein. Beim Schwein wird die Kombinationsanästhesie mit Azaperon und Metomidat den bekannten Injektionsanästhesien für überlegen gehalten. Bei längerdauernden Eingriffen empfehlen sie die Beatmung mit

einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 3 : 1 unter Zugabe von 0,5 - 1,5 Vol% Halothan. Wegen der Gefahr der malignen Hyperthermie (76) sowie einer metabolischen Azidose (9) unter Halothan ging man dazu über, das sowohl bei der Kurznarkose am Hund (27, 42, 104) als auch für die Langzeitsedierung beim Menschen (57, 58, 59) bewährte Etomidat beim Schwein zu erproben.

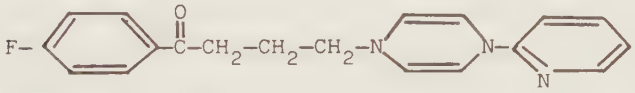
Ziel der vorliegenden Untersuchung soll es sein, auf den bisher gemachten experimentellen Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidat-Narkose beim Schwein (2, 29, 30, 45) aufbauend, diese neue Narkoseform auf seine Brauchbarkeit bei Langzeitnarkosen im Versuchslabor und bei der Durchführung kleiner chirurgischer Eingriffe in der Schweinepraxis zu prüfen.

2. LITERATURSTUDIE

2.1. Azaperon (R 1929)

2.1.1. Chemie

Azaperon ist ein 4'-Fluor-4,4-(2-pyridil)-1-piperazinyl-butyrophenon mit der Summenformel $C_{19}H_{22}FN_3O$ und folgender Strukturformel:



Es handelt sich dabei um ein geschmackloses, amorphes oder kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 327,39. Der Schmelzpunkt liegt bei ungefähr 90°C.

In verdünnten organischen Säuren ist es gut löslich (77).

2.1.2. Wirkungsmechanismus

Azaperon ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone mit ausgesprochen sedierenden aber wenig analgesierenden Eigenschaften bei verschiedenen Tierarten, wie Maus, Ratte und Hund (86). Es dämpft bzw. hemmt die synaptische Reizübertragung in Höhe der Formatio reticularis.

Die Übertragung von Nervenimpulsen erfolgt physiologischerweise durch Katecholamine, die bei der Reizübertragung über den synaptischen Spalt Rezeptoren im folgen-

den Neuron erregen. Die γ -Aminobuttersäure kann als inhibierender Transmitter diese Reizübertragung verhindern, indem sie in der Membran des synaptischen Spaltes die Bildung einer impermeablen Schicht veranlaßt (86).

Azaperon, das strukturell mit der γ-Aminobuttersäure verwandt ist, hat vermutlich am synpatischen Spalt eine gleichartige Wirkung wie diese. So ist es vorstellbar, daß, entsprechend den zugeführten Molekülen, ein Nervenimpuls durch Blockade erregender Transmitter an den Schaltstellen von Neuron zu Neuron abgeschwächt oder gar nicht durchgelassen wird (106).
DIMIGEN und REETZ (19) berichten, daß nach ihren Erfahrungen eine Anhebung der Reizschwelle besonders in der kaudalen Körperhälfte auftritt. Als mögliche Erklärung hierfür sehen sie die Tatsache, daß eine längere Neuronenkette für die Reizleitung aus der kaudalen Körperregion besteht. Da Azaperon die Reizübertragung von Neuron zu Neuron am synaptischen Spalt dämpft, wäre eine stärkere Wirkung bei einer größeren Anzahl von Übertragungsstellen denkbar.
Wie Propionylpromazin (Combelen^{R}), ein Neuroleptikum aus der Reihe der Phenothiazinderivate, antagonisiert Azaperon die ZNS-stimulierenden Wirkungen von Amphetamin (Weckamin), Apomorphin (Emetikum) und Tryptamin (Halluzinogen) (86). Die Anti-Schock-Wirkung von Azaperon ist jedoch 60 mal größer, die adrenolytische Wirkung 20 mal geringer (77).

2.1.3. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Die Wirkung von Azaperon setzt ab einer Dosis von 1,5 mg / kg KGW 3 - 10 Minuten nach der intramuskulären Applikation ein. Höhere Dosen beschleunigen den Wirkungseintritt nicht (19, 73, 77, 87, 91). Die Tiere trippeln zunächst erregt umher, benagen Gegenstände irgendwelcher Art und beginnen dann, in der Nachhand zu schwanken. Mit gespreizten Vorderbeinen, gesenktem Kopf und weit unter den Bauch gestellten Hinterbeinen versuchen sich die Tiere, frei oder gegen eine Wand gestützt, zu halten. Nach Einknicken der Hinterextremitäten oder Zurseitedrehen des gesamten Hinterteils liegen sie in Brustbauchlage oder Seitenlage. In diesem schlafähnlichen Stadium reagieren die Tiere unterschiedlich schreckhaft auf Umweltreize, lassen sich mit der Hand zum Aufstehen antreiben, dem ein schnelles Wiederablegen folgt.

Der höchste Sedierungsgrad wird dosisabhängig nach 15 - 30 Minuten erreicht und hält in gleichbleibender Stärke, dosisunabhängig, 30 Minuten bis zu 2 Stunden an. Danach nimmt die sedative Wirkung allmählich ab, die Tiere befinden sich in einem Nachschlaf, der dosisunabhängig bis zu 6 Stunden dauern kann (73).
Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts, der Grad der Sedierung, die Dauer der Sedierung sowie die Länge des Nachschlafs werden durch störende Umweltfaktoren, wie z.B. unruhige Umgebung, nachteilig beeinflußt (73).

2.1.4. Wirkung auf Herz, Kreislauf und Blutdruck

Azaperon greift neben der neuro-neuralen Übertragung im Zentralnervensystem auch hemmend in die neuro-effektorische Übertragung der Peripherie ein und nimmt daher Einfluß auf das Herz-Kreislauf-System (50). Die Herzfrequenz wird um 10 - 30 % gesenkt, was zu einer Herabsetzung des Herzminutenvolumens führt (64, 73, 77, 87, 110). Weiterhin kommt es zu einer peripheren Vasodilatation, die neben dem verminderten Herzminutenvolumen für einen nicht dosisabhängigen Abfall des mittleren Blutdrucks auf 70 - 84 % der Ausgangswerte des Schweines bei 0,5 - 3,5 mg Azaperon/kg KGW i.m. bzw. auf 42 % der Ausgangswerte bei 0,3 mg/kg KGW i.v. verantwortlich ist (15).
Als Ursache für den hemmenden Einfluß des Azaperon auf das kardiovaskuläre System sehen HAPKE und PRIGGE (43) die Hemmung adrenerger alpha-Rezeptoren sowie die negativ inotrope Herzwirkung, nachgewiesen bei Ratte, Hund und Katze.
Bei einem Zusatz von Atropin konnten keine depressiven Einflüße auf das kardiale System festgestellt werden. Eine Prämedikation mit 0,02 mg Atropin/kg KGW steigerte die Herzfrequenz 30 Minuten nach der Azaperoninjektion um 47,5 %, der systolische bzw. diastolische Blutdruck jedoch sank von 160 mmHg bzw. 120 mmHg auf 130 mmHg bzw. 90 mmHg bei etwa gleichbleibender Amplitude von 40 mmHg. Es kam gleichzeitig zu einer Verlängerung der Systole auf Kosten der Diastole (5).
Einen Herzfrequenzanstieg von 150 % beobachtete BUNTEN-KÖTTER (11, 12) bei einer Gabe von 0,08 mg Atropin/ kg KGW i.m. vor der intramuskulären Azaperoninjektion. Erfolgt die Azaperoninjektion vor der Atropingabe, so beträgt der Anstieg der Herzfrequenz 78 %. Bei Simultangabe kam

es nur zu geringen, nicht signifikanten Schwankungen.

2.1.5. Wirkung auf die Atmung

Die Atemfrequenz steigt zu Beginn der Sedationswirkung leicht an und nimmt dann eine fallende Tendenz an (87).

Nach der Azaperoninjektion vertieft sich in der Regel die Atmung (73), was auch durch CLARKE'S Feststellung einer sinkenden arteriellen CO_2-Spannung 30 Minuten nach der Azaperonapplikation zum Ausdruck kommt (15).
Unruhige Atmung wird bei einigen Tieren erst in höheren Dosisbereichen von 3 - 6 mg / kg KGW beobachtet (73), sie normalisiert sich, wenn die Tiere den höchsten Sedationsgrad erreichen (110) .
Daneben ist die Wirkung auf die Atmung sehr stark von der Ausgangslage abhängig, in der sich das Schwein bei der Azaperonapplikation befindet. Erregte Tiere mit frequenter Atmung entwickeln häufig eine Tachypnoe, während ruhige Tiere mit Abnahme der Atemfrequenz reagieren (102).

2.1.6. Wirkung auf die Körpertemperatur

Die Körpertemperatur fällt nach Azaperonapplikation dosisabhängig um 1 - 2 °C. Der Temperaturabfall setzt bei Beginn der Sedation ein und erreicht gegen Sedationsende sein Maximum. 4 bis 6 Stunden nach der Azaperoninjektion wird die normale Körpertemperatur wieder erreicht (12, 73, 77).
Bei hohen Umgebungstemperaturen und schweren Tieren ist die Temperatursenkung geringer (87).

2.1.7. Analgetische Wirkung

Eine analgetische Wirkung konnte im Dosisbereich zwischen 1,5 und 6 mg/kg KGW nicht festgestellt werden (73).
Da aber eine ausreichende Sedierung erreicht wird, sind kleinere chirurgische Eingriffe möglich, wenn auch deren Ausführung nicht wesentlich erleichtert wird (87). So konnte VOGELSANG (110) in 20 von 25 Fällen kleinere Operationen wegen starker Abwehrbewegungen nur unter großen Mühen durchführen.

2.1.8. Metabolismus und Ausscheidung

HEYKANTS und Mitarbeiter (51) untersuchten die Verteilung und den Stoffwechsel von Azaperon bei Ratte und Schwein. 4 Stunden nach der Injektion von radioaktiv markiertem Azaperon konnten in 80 % des Körpergewichts etwa 10 % der Aktivität nachgewiesen werden. Dies weist auf eine hohe Stoffwechselgeschwindigkeit hin, zumal nur 12 % der wiedergefundenen Radioaktivität von unverändertem Azaperon stammten.
Die Gewebsspiegel sinken zeitabhängig und sind 16 Stunden nach der Applikation unbedeutend. Die höchsten Konzentrationen fanden sich in Nieren, Leber und Lunge.
An der Injektionsstelle wurden nach 4 Stunden 1,5 % der injizierten Dosis gefunden, nach 16 Stunden konnte keine Radioaktivität mehr nachgewiesen werden.
Die Natur der Metaboliten wurde an der Ratte untersucht (51, 86). Der wichtigste Abbauweg läuft über eine oxidative N-dearylierung zum 4'-Fluor-4-(1-piperazinyl)-butyrophenon, das nach einer Azetylierung am freien Stick-

stoff des Piperazinringes einer oxidativen N-dealkylierung unterworfen wird. Die dabei entstehende β-(p-Fluorbenzoyl)-propionsäure wird weiter metabolisiert zur p-Fluorphenylacetylsäure und seinem Glycinkonjugat p-Fluorphenacetursäure.
Alle Metaboliten außer dem Fluorphenylbutyrophenonacetyl sind pharmakologisch inaktiv, die neuroleptische Eigenschaft des Fluorphenylbutyrophenonacetyls ist jedoch 10 mal geringer als die der Muttersubstanz.
24 Stunden nach der Injektion sind 61 % der Substanz über den Kot ausgeschieden (86).

2.1.9. Toxizität

Die akute Toxizität von Azaperon wurde an Ratten untersucht und stellte sich als geringfügig heraus (77, 78). Der Sicherheitsfaktor zwischen der geringsten wirksamen Dosis und der Letaldosis beträgt mehr als 1000 und ergibt eine gute therapeutische Breite. Im Vergleich mit Propionylpromazin hat Azaperon eine 1,5 bis 2 mal höhere LD_{50}.

Rückstandsuntersuchungen ergaben, daß die kleinen Mengen Azaperon oder seine Metaboliten 4 Stunden nach der Injektion beim Verzehr des Fleisches durch den Menschen keine neuroleptische oder toxische Wirkung hervorrufen (51).

2.1.10. Nebenerscheinungen

LANG (73) beobachtete paradoxe Reaktionen nach therapeutischen Dosen, die jedoch bei einer hohen Dosierung von 5 - 6 mg Azaperon/kg KGW häufiger auftraten, vor allem wenn in einem Zeitraum zwischen beginnender und tiefster Sedierung plötzlich auftretende Geräusche auf die Tiere einwirkten. Die paradoxe Reaktion äußerte sich in Aufgeregtheit, planlosen, heftigen Bewegungen und sinnlosem Verbeißen.
Nach DIMIGEN und REETZ (19) sowie HAPKE und PRIGGE (43) treten paradoxe Reaktionen nach 2 - 4 mg Azaperon/kg KGW beim Schwein nicht auf. Möglicherweise ist die antidopaminerge Wirkung des Azaperons so gering, daß Störungen des extrapyramidalen Systems nicht entstehen.
CLARKE (15) beobachtete jedoch bei 0,3 mg Azaperon/kg KGW i.v. eine für 2 - 3 Minuten lang andauernde heftige Initialerregung, die folgenlos in eine gute Sedation übergeht. Vereinzelt werden bei einer Dosis von 3 - 4 mg/kg KGW von Speichelfluß und Muskelzittern berichtet. Bei einer Dosierung von 5 - 6 mg/kg KGW i.m. ist dies bei 90 % der Fall (19, 73, 87).
Ab einer Dosis von 2 - 3 mg/kg KGW kann es zum Penisvorfall kommen (73, 110).

2.1.11. Dosierung und Anwendung

Azaperon ist ein Neuroleptikum, das speziell beim Schwein in einer Dosierung von 0,3 - 0,5 mg/kg KGW intravenös, 0,5 - 2 mg/kg KGW intramuskulär und 1,0 mg/kg KGW intraabdominal eingesetzt wird (7, 14, 17, 62, 63, 64, 66, 87, 91, 110).

Für die alleinige Azaperonanwendung liegt die Indikation vor allem im Bereich der Biotechnik: Sedation von Läufern für Transporte, Unterdrückung von Rangordnungskämpfen beim Zusammenstallen fremder Schweine, Dämpfung kannibalistischen Verhaltens oder Behandlung bösartiger Muttersauen.

Für die Allgemeinanästhesie wird Azaperon in Kombination mit 2 - 4 mg Metomidat/kg KGW intravenös oder 10 - 15 mg Metomidat/kg KGW intraabdominal eingesetzt und liefert nach SYMOENS und VAN GESTEL (107) sowie REETZ (91) und ROLLWAGE (94) in Abhängigkeit von der Art der Metomidatapplikation (i.v. oder i.p.) für ca. 30 - 60 Minuten eine operationsfähige Toleranz. Die Herzfrequenz sinkt auf 60 - 70 % der Ausgangswerte, während die Atemfrequenz um durchschnittlich 30 % abnimmt.

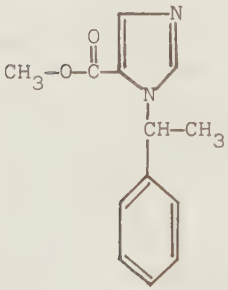
HILLIDGE und Mitarbeiter (55) berichten über die Kombinationsanästhesie Azaperon und Metomidat beim Pony. 0,2 - 0,8 mg Azaperon/kg KGW und 3,5 mg Metomidat/kg KGW gemischt intravenös appliziert führten zu einer kardiovaskulär stabilen Narkose mit kurzen Betäubungszeiten.

HERTRÄMPF (50) erprobte die Beeinflußung der Belastungsreaktion des Schweines durch Carazolol, einem β-Rezeptorenblocker, in Kombination mit Azaperon. 10 µg Carazolol/kg KGW und 40 mg Azaperon/Tier verbessern die Herz-Kreislauf-Situation sowohl vor als auch nach der Belastung durch einen ökonomisierenden Einfluß auf das Herz, der durch den Eingriff des Azaperons in die neurale Funktion des Zentralnervensystems verursacht wird.

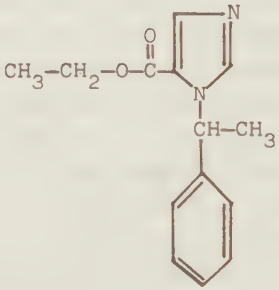
2.2. Etomidat (R 16659, R 16660)

2.2.1. Chemie

Etomidat R 16659 ist ein Imidazolderivat mit der chemischen Bezeichnung Äthyl-[1-(α-methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat] in Form der freien Base und der Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2$, Etomidat R 16660 ist das Monohydrochlorid mit der Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2HCl$.
Es ist dem Metomidat (R 7315) nahe verwandt und unterscheidet sich nur durch eine zusätzliche Methylgruppe am C_1-Atom von diesem (29, 65, 84). Zum Vergleich die beiden Strukturformeln:



Metomidat



Etomidat

Nur das R-(+)-Etomidat besitzt eine hypnotische Eigenschaft, sein S-(-)-Isomer hat keinerlei hypnotische Aktivität (53).
Etomidat ist ein feines, weißes bis weißgelbliches, geschmackloses Pulver mit einem Molekulargewicht von 244,29 bei R 16659 und 280,75 bei R 16660. Der Schmelzpunkt liegt

bei der Base zwischen 65 und 70°C, während er beim Etomidathydrochlorid 138 - 144°C beträgt.
Etomidat R 16659 löst sich in Wasser nicht, in Isopropanol, Benzin oder Äther nur schlecht. In gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform, Methanol, Äthanol und Propylenglykol sowie anorganischen Säuren mit einem pH kleiner 3, kann es gut gelöst werden und ist relativ stabil. Etomidat R 16660 löst sich in Wasser, Methanol und Chloroform sehr gut, ist jedoch nur gelöst in Äthylalkohol oder Isopropanol stabil (65, 67, 111, 112).

2.2.2. Wirkungsmechanismus

Die Angriffspunkte von Etomidat, einem stark und schnell wirkenden, reinen Hypnotikum, scheinen sich nicht nur auf den Neokortex zu beschränken, ein direkter Einfluß auf subkortikale Strukturen einschließlich des Hirnstammes und des Cerebellum ist nicht auszuschließen (111).
DOENICKE und Mitarbeiter (21) versuchten mit EEG-Untersuchungen die Etomidatwirkung auf die Hirnfunktion zu erfassen. Aus im EEG auftretenden langsamen Wellen über den hinteren Schädelregionen schließen sie auf besondere cortico-subcorticale Wechselbeziehungen. Sie erstellen die Hypothese einer überwiegenden Hemmung neocorticaler Areale sowie eine daraus resultierende Enthemmung oder Stimulation bestimmter Bereiche im Mittel- und Zwischenhirn.
SCHOMBURG und BAIKER-HEBERLEIN (98) sowie BAIKER-HEBERLEIN und Mitarbeiter (3) sehen eine wesentliche Komponente der zentralnervösen Wirkung von Etomidat in der hemmenden Wirkung auf die Hirnstamm-Formatio-reticularis sowie in einer Dämpfung deren Aktivität und Aktivierbarkeit, wobei aber auf spinaler Ebene die Wirkung eher fördernd oder enthemmend zu sein scheint. Diese Dämpfung erfaßt in gleicher Weise die motorisch fördernden als auch

hemmenden Strukturen. Es kann jedoch zu einer asymmetrischen Wirkung mit überwiegender Dämpfung aktivierender Strukturen kommen, woraus ein Überwiegen der hemmenden Strukturen resultiert. Die teilweise beobachteten Hemmeffekte bei Pinna-Reizung (Drehen der Ohrmuschel) deuten darauf hin. Für eine dämpfende Wirkung von Etomidat auf die Formatio reticularis spricht auch die Verminderung oder Aufhebung von Weckreaktionen im EEG sowie möglicherweise die Verlangsamung und Amplitudenzunahme im EEG. Da weder kardiovaskuläre noch respiratorische Effekte auftreten, kann man vermuten, daß die dafür wirksamen Zentren des Hirnstammes unbeeinflußt bleiben (111).
Der depressive Effekt von Etomidat wird von einem γ-Aminobuttersäure-(GABA)-mimetischem Mechanismus verursacht, der seinerseits zur hypnotischen Wirkung in Relation steht. Bei effektiven hypnotischen Konzentrationen kommt es dabei nicht zu einem Eingriff in den Stoffwechsel oder Aufnahme der Transmitter, ebenso ist eine endogene GABA-Freisetzung unwahrscheinlich. Etomidat wirkt direkt am Neuron, es erzeugt eine Depolarisation der primär afferenten Endbahnen sowie der postsynaptischen Neuronen und eine Hyperpolarisation der Motoneuronen. Diese Wirkung entspricht etwa einer halben GABA-Aktivität (31, 54).

PFEIFER und Mitarbeiter (90) wiesen bei der Katze eine Dämpfung des vegetativen Nervensystems nach. Die zentrale Sympathikusaktivität wird dosisabhängig vor allem bei zentraler Erregung durch Asphyxie um 15 - 40 % der Ausgangslage abgeschwächt. Ebenso bei zentraler Erregung durch Asphyxie ist die zu erwartende vagotone Bradykardie dosisabhängig vermindert, was auf eine gleichzeitige Dämpfung des Vaguszentrums hindeutet. Die Phrenikusaktivität wird nur nach höchster Dosis von 0,6 mg / kg KGW um 30 % der Ausgangslage abgeschwächt. Außer dem hypnotischen Effekt besitzt Etomidat starke antikonvulsive Eigenschaften gegen-

über elektrisch und chemisch provozierten Krämpfen in verschiedenen Krampfmodellen, so daß ein breites antiepileptisches Wirkungsspektrum zu erwarten ist (111). Die antikonvulsive Wirkung überdauert den hypnotischen Effekt. Unklar ist, ob die Muttersubstanz oder ein Metabolit für die antikonvulsiven Eigenschaften verantwortlich ist.
Eine Toleranzentwicklung konnte weder bei der Ratte noch beim Hund beobachtet werden (68). Die geringste Gehirnkonzentration mit hypnotischer Eigenschaft wurde bei der Ratte gemessen und beträgt 1,50 µg/g Gewebe (53).

2.2.3. Wirkungseintritt und -dauer

Die Wirkung setzt bei intravenöser Applikation innerhalb einer Minute ein, wobei Ataxie und Hypnose mit der Injektionsgeschwindigkeit, nicht aber mit der Gesamtdosis in engem Zusammenhang stehen (68).
Die Dauer der Hypnose ist streng dosisabhängig. So führen bei der Maus 2,5 mg Etomidat / kg KGW zu einer Hypnose von ca. 2,5 Minuten Dauer, während 11,2 mg / kg KGW eine Hypnosedauer von ca. 20 Minuten ergeben. Bei der Ratte ist die Hypnosedauer von weniger als 5 Minuten bis etwa 3 Stunden variierbar und direkt dosisabhängig. Eine Verdopplung der Dosis führt zur Verdopplung der Dauer des hypnotischen Effekts (67). Bei einem geringerem Körpergewicht sind höhere Dosen notwendig, um Hypnose vergleichbarer Dauer zu erzielen (68).
Beim Mensch beträgt die Aufwachzeit nach 0,3 mg Etomidat / kg KGW 4 - 10 Minuten. Eine Erhöhung der Etomidatdosis führt nach DOENICKE und Mitarbeitern (21) zu keiner Verlängerung der postnarkotischen Phase, die Tiere erholen sich sehr schnell. Nach JANSSEN und Mitarbeitern (67) ist die Erholungszeit jedoch abhängig von der Hypnosedauer: Bei niedrigen

Dosen entspricht die Erholungszeit dem 4 - 5 fachen der Dauer des hypnotischen Effektes, bei hohen Dosen dem 1,5 fachen.
Um mit kurz wirksamen Pharmaka eine Wirkung über einen längeren Zeitraum zu erzielen, empfiehlt sich deren längere Applikation. So wird über die Etomidatinfusionsanästhesie berichtet (58, 59, 96, 103, 111). Beim Hund führt eine 90-min-Infusion von 0,1 mg Etomidat/kg KGW / min nach einmaliger intravenöser Etomidatinjektion von 1,0 mg/kg KGW zu einer Schlafzeit von ca. 100 Minuten (111). Beim Mensch führt eine Gesamtdosis von durchschnittlich 87,0 mg zu einer Anästhesiedauer von durchschnittlich 96 Minuten (58). Von der Wahl des Infusionsmodells hängt die Aufwachzeit ab. Eine Infusion mit einer einzigen konstanten Infusionsrate führt infolge stetig steigender Plasmaspiegel zur Kumulation, was zu unerwünscht langen Nachschlafzeiten in der Aufwachperiode führt (52, 99). Die Ursache hierfür liegt nicht in einer Eigenschaft des Pharmakons selbst, sondern ist in der Art der Dosierung zu suchen (103).

2.2.4. Wirkung auf Herz, Kreislauf und Blutdruck

Etomidat zeichnet sich durch eine außerordentlich geringe Kreislaufbeeinflußung aus, was sowohl tierexperimentelle Befunde bei Hund und Katze als auch Untersuchungen beim Menschen bestätigen (3, 10, 24, 29, 34, 39, 40, 48, 57, 72, 92, 112).
WEYMAR und Mitarbeiter (112) beobachteten keine dosisabhängige Wirkung der hämodynamischen Parameter mit Ausnahme des Pulmonalarteriendruckes. Im Dosisbereich 0,2 - 1,6 mg/kg KGW kam es zu einer Herzzeitvolumenerhöhung, verursacht durch

eine Herzfrequenzsteigerung unmittelbar nach der Injektion bei gleichbleibendem bzw. gering ansteigendem Schlagvolumen. Durch einen Abfall des peripheren Widerstandes, verursacht durch eine aortale Drucksenkung, kam es zu einem minimalen Absinken des arteriellen Mitteldruckes. Der Pulmonalarteriendruck sowie der linksventrikuläre enddiastolische Druck stiegen gering an, während der zentralnervöse Druck konstant blieb (10, 65, 92, 108, 112).

KETTLER und Mitarbeiter (72) berichten über einen beim Menschen nicht signifikant erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch, der bei unbeeinflußter kontraktiler Funktion des Herzens sowie wenig veränderter systolischer Wandspannung des linken Ventrikels am ehesten durch die minimale Herzfrequenzzunahme verursacht werden kann. Der Anstieg der Herzfrequenz ist als Kompensationsreaktion zu dem Absinken des aortalen Druckes zu sehen (92).

RENEMANN und Mitarbeiter (92) sehen das geringe Sinken des arteriellen Blutdrucks bei fehlender Histaminfreisetzung als Ergebnis direkter peripherer Vasodilatation. Eine klinisch unbedeutende Abnahme des Coronarwiderstandes beim Menschen spricht ebenfalls für eine direkte vaskuläre Wirkung des Etomidat (72), WEYMAR und Mitarbeiter (112) konnten jedoch beim Hund keine spezifisch coronardilatierende Wirkung feststellen.

Im Vergleich mit anderen intravenösen Narkotika ergeben sich eindeutig hämodynamische Vorteile sowie Vorteile hinsichtlich der energetischen Belastung des Herzens (23, 24, 72). Etomidat empfiehlt sich wegen seiner außergewöhnlichen Kreislaufneutralität vor allem für kardiovaskuläre Risikopatienten und Patienten mit myokardialen Vorschäden (16, 41, 48, 71, 105). Beim Schwein, einem Vertreter des Rechtskoronartyps, empfiehlt sich Etomidat, da die myokardiale Sauerstoffversorgung praktisch unverändert ist und somit der Wirkungsgrad des linken Ventrikels, der auf eine Sauer-

stoffschuld besonders anfällig reagiert, nicht verschlechtert wird (46, 112).
Von dosisabhängigen Veränderungen im kardiovaskulären System berichten HUGHES und MAC KENZIE (61) beim Kaninchen. Normale Dosen von 0,5 - 1 mg/kg KGW sind weitgehend ohne kardiovaskuläre Wirkung, während größere Dosen von 2 - 8 mg/kg KGW eine deutliche Unterdrückung der zentralen kardiovaskulären Kontrolle, des Myokards sowie des peripheren Gefäßsystems bewirken. Eine Beeinflußung des Barorezeptor-Reflexes wurde nicht festgestellt.

2.2.5. Wirkung auf Atmung, Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

DOENICKE und Mitarbeiter (23) untersuchten beim Menschen mittels arterieller Blutgasanalysen drei in ihrer Wirkung etwa gleich starke intravenöse Hypnotika: Propanidid, Etomidat und Methohexital. Bei 0,15 mg Etomidat/kg KGW sind die Veränderungen im Säure-Basenhaushalt minimal und kurzfristig. Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffsättigung, pH, Kohlendioxidpartialdruck sowie die sekundären Größen des Säure-Basenhaushalts, Basenüberschuß und Standardbikarbonat, waren in keinem Fall signifikant verändert. Der Sauerstoffpartialdruck bleibt auf dem Ausgangswert und steigt zum Zeitpunkt des Erwachens durch eine mäßige Hyperventilation leicht an.
ERHARDT und Mitarbeiter (27) beobachteten beim Hund bei der Kombination 1,0 mg Etomidat/kg KGW und 0,005 mg Fentanyl/kg KGW eine anfängliche Atemdepression und metabolische Acidose. Bei dieser relativ hohen Etomidatdosis kommt es auch zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks, den auch HEMPELMANN und Mitarbeiter (47, 48) beim Menschen feststell-

ten.
Die Untersuchungsbefunde der Kombination Azaperon-Etomidat beim Schwein bescheinigen die sehr geringe Beeinflußung der Atmung durch Etomidat (29, 45).
Von nicht signifikanten Veränderungen respiratorischer Parameter wird sowohl bei gesunden als auch pulmonal bzw. kardial vorgeschädigten Patienten berichtet (16, 32, 39, 41, 47). So hat es den Anschein, daß die Einwirkungen von Etomidat auf die Atmung geringer sind als die anderer intravenös anwendbarer Hypnotika und eine unbedenkliche Anwendung auch bei pulmonal vorgeschädigten Patienten ermöglicht.

2.2.6. Wirkung auf die Niere

Eine Dosis von 0,8 mg Etomidat/kg KGW bewirkt beim Hund eine Abnahme der Nierendurchblutung um 6 % bei einer Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes um 6 %. Der Anteil der renalen Durchblutung am Herzzeitvolumen verringerte sich von 8,5 auf 7,7 %. Für die Funktion der Niere sind die genannten Veränderungen jedoch ohne Bedeutung (108).

2.2.7. Wirkung auf das Auge

0,25 - 0,3 mg Etomidat/kg KGW senken beim Menschen den intraokulären Druck signifikant um bis zu 54 % der Ausgangswerte innerhalb von 30 Sekunden. Da dieses Absinken zum Blutdruck nicht korreliert, wird eine direkte Etomidatwirkung, wahrscheinlich durch eine Erleichterung des Kammerwasserabflußes, vermutet. Dies erweist sich als vorteilhaft für jene Augenoperationen, bei denen ein niedriger intraokulärer Druck nötig ist. Ein Einsatz bei Glaukom-

patienten erscheint deshalb im Bereich des Möglichen (33). Bei 5 von 20 Patienten wurde unter Etomidateinfluß ein geringggradiger pendelnder Nystagmus festgestellt, die Muskelbewegungen haben jedoch mit der Reduzierung des intraokulären Drucks keinen Zusammenhang.
Initial wird bei allen Patienten Mydriasis beobachtet, der eine Miosis folgt (88).

2.2.8. Wirkung auf den Elektrolythaushalt

Bei Menschen verändert sich der Serumnatriumspiegel nach Etomidat nicht (32) bzw. nicht signifikant (58).
HOLDCROFT und Mitarbeiter (60) stellten bezüglich des Serumkaliumspiegels fest, daß er in Abhängigkeit der unwillkürlichen Muskelbewegungen zwischen 5 % Abnahme bei Fehlen und 3 % Zunahme bei Vorhandensein von Muskelbewegungen schwankt. Bei der Etomidatinfusionsanästhesie sinkt der Kaliumspiegel signifikant ab und kehrt erst am zweiten Tag nach der Narkose in den Normbereich zurück (58).
Ähnliche Feststellungen eng begrenzter Änderungen des Serumelektrolytgehalts machte auch HEBESTEDT (45) beim Schwein. Der Natriumspiegel steigt leicht aber signifikant an, während Kalium nur kurzfristig nicht signifikant absinkt.

2.2.9. Analgetische Wirkung

WAUQUIER und Mitarbeiter (111) nehmen auf Grund des Fehlens einer analgetischen Wirkung an, daß Etomidat keine Hemmung der afferenten Thalamusbahnen, die für die Leitung von Schmerzreizen verantwortlich sind, hervorruft.

Eine fehlende analgetische Wirkkomponente läßt die Anwendung als Monoanästhetikum nicht zu (10). KAY (71) löst dieses Problem durch Zugabe eines Analgetikums zur Basisnarkose oder Erhöhung der Einleitungsdosis von Etomidat auf 0,3 - 0,4 mg/kg KGW beim Menschen.

2.2.10. Wirkung auf Histaminliberation

Nach Etomidat ist ein meßbarer Histaminanstieg im Plasma nicht nachweisbar. Etomidat ist somit das einzige der gebräuchlichsten intravenösen Hypnotika, bei dessen Anwendung beim Menschen eine Histaminfreisetzung direkt aus den Mastzellen unwahrscheinlich ist (22, 57, 65, 80). So können anaphylaktoide Reaktionen als Folge einer überschiessenden Histaminausschüttung nicht auftreten. Die kardiovaskuläre Stabilität steht ebenso damit in Zusammenhang.

Diese unveränderte Histaminkonzentration im Plasma nach Etomidatapplikation ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Es kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß eine Histaminfreisetzung durch Sensibilisierung bei wiederholter Anwendung oder unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. Aktivierung des Komplementsystems, möglich ist (22).

2.2.11. Metabolismus und Ausscheidung

Etomidat hat eine hohe Anfangsplasmaclearance und verteilt sich schnell auf mit dem Plasma im Gleichgewicht stehende Kompartimente wie Gehirn, Herz, Milz, Lunge, Niere und Erythrozyten. Nur 2,5 % der applizierten i.v.-Dosis sind 2 Minuten nach der Injektion noch im Blut, wobei der Haupt-

teil schnell in Erythrozyten penetriert. Die Gehirnspiegel stehen in enger Relation zur hypnotischen Aktivität, durch eine sehr schnelle Anflutung sind maximale Spiegel in weniger als 1 Minute nach der Injektion erreicht, die Elemination aus dem Gehirn erfolgt ebenfalls rasch. Die biologische Halbwertszeit beträgt 40 - 75 Minuten (1, 52, 53).

Die Leber gilt als Hauptort der Biotransformation (38). Über eine kapazitätsbegrenzte Esterhydrolyse entsteht der pharmakologisch inaktive Hauptmetabolit R-(+)-1(α-methylbenzyl)-imidazol-5-Carboxylsäure (38, 52, 53, 75). Bei hoher Dosierung befindet sich in der Leber wegen Sättigung der Leberesterasen mehr nicht metabolisiertes Etomidat als bei niedriger Dosis. Zu einem geringen Teil erfolgt eine oxidative N-Dealkylierung mit den Endprodukten Mandel- und Benzoesäure. Die Halbwertszeit der Metaboliten beträgt 160 Minuten, wobei die Metabolitenkonzentration 7 Minuten nach der Injektion einen Peak aufweist und im Plasma im Gegensatz zu Etomidat höher ist als in den Erythrozyten. Eine von LEWI und Mitarbeitern (75) beim Menschen festgestellte Plasmahydrolyse wird von GHONEIM und VAN HAMME (38) verneint, da Esterasehemmer die Plasmakonzentration von Etomidat nicht beeinflußen.

Die Exkretion erfolgt mit Urin und Fäzes. 50 % der Dosis sind innerhalb 4 Stunden über die Nieren ausgeschieden, ca. 27 % der Dosis während der folgenden 20 Stunden. Die Gesamturinausscheidung während des ersten Tages nach der Applikation beträgt 77,8 $\pm$ 2,7 %, mehr als 95 % der Metaboliten entfallen dabei auf das Hydrolyseprodukt (53). Über 2 % erscheinen im Urin als nicht verstoffwechseltes Etomidat. Die restliche Ausscheidung, vor allem auch als Hydrolyseprodukt, erfolgt über biliäre Exkretion mit den Fäzes (53, 65).

Kumulationseffekte können trotz der kurzen Halbwertzeit

bei einer Dauerinfusion mit hoher Dosierung nicht ausgeschlossen werden (52).

2.2.12. Toxizität

Die akute Toxizität, ausgedrückt durch die LD_{50}, beträgt bei der Maus 29,5 mg/kg, bei der Ratte 14,8 - 26,1 mg/kg, für Meerschweinchen 7,13 mg/kg, für Kaninchen 11,19 mg/kg und für Hunde 7,56 mg/kg (71). Der Quotient LD_{50} : ED_{50} als Maß für die Sicherheitsbreite bzw. therapeutische Breite erstreckt sich von 15,9 beim Hund bis 50,0 beim Meerschweinchen. Im Vergleich mit Thiopental (5, 64) oder Propanidid (7, 69) liegt die Sicherheitsbreite von Etomidat günstiger. Da die Hypnosedauer dosisabhängig ist, ist die Sicherheitsbreite größer, wenn die Dosis auf kurze Hypnosedauer abzielt (68). Bei der Etomidatinfusion von Maus und Ratte zeigt sich, daß die LD_{50}-Werte mit sinkenden Infusionsgeschwindigkeiten steigen. Bei gleicher Dosis tritt der Tod bei langsamer Infusionsgeschwindigkeit später ein (65, 67).
Etomidat beeinträchtigt die Fruchtbarkeit bei Ratten nicht (65). Es ist frei von jeglicher Teratogenität. 5 mg/kg KGW, täglich vom 6.-18. Graviditätstag an Ratte und Kaninchen verabreicht, verursachten keinerlei teratogene oder embryotoxische Effekte (68).

2.2.13. Nebenerscheinungen

Bei nicht prämedizierten Patienten werden gehäuft unkontrollierte Muskelbewegungen, die sich vereinzelt bis zu Myoklonien steigern können, beobachtet (3, 10, 21, 22, 32,

34, 39, 60, 68, 71, 83, 88, 111). Diese unwillkürlichen Muskelbewegungen sind zeitlich unregelmäßig verteilt, aber relativ früh auftretend. Sie kommen ohne gruppierte langsame Wellen im EEG vor, was eher auf eine Enthemmung unkoordinierter Hirnstammaktivität als auf deren direkte Stimulation schließen läßt (3, 21). Die hohe Häufigkeit der Myoklonien kann durch Prämedikation mit Diazepam verringert werden.

Mit einer wässrigen Lösung von Etomidat wird sehr häufig über Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle, vor allem an kleinen peripheren Venen, berichtet (32, 34, 35, 39, 60, 71, 74, 88, 114). Durch die Verwendung von Polyäthylenglykol oder Propylenglykol als Lösungsmittel wird die Schmerzreaktion reduziert, eine Prämedikation mit Diazepam oder Pethidin kann die Schmerzreaktion ebenso verringern (114).

FRAGEN (35) stellte beim Menschen keinerlei Venenirritation oder Anzeichen einer Phlebitis fest. Eine intraarterielle Injektion am Kaninchenohr ergab ebenfalls keinerlei Reaktion oder Schädigung (74, 115). Dem Etomidat kann eine gute Gefäßverträglichkeit bescheinigt werden, Formulierungen ab einer Konzentration von 20 mg/ml erzeugen jedoch einen Anstieg der Gewebsirritationen (65).

Als nicht störende Nebenerscheinungen werden Schnarchen, Schluckauf, Hyperventilation, Laryngospasmus sowie postoperative Übelkeit oder Erbrechen angeführt (25, 65, 114).

2.2.14. Dosierung und Anwendung

In der Humanmedizin wird 0,15 - 0,3 mg Etomidat/kg KGW in Verbindung mit dem Analgetikum Fentanyl häufig zur Einleitungs- oder Kurznarkose verwendet (32, 34, 39, 48). HOFFMANN und SCHOCKENHOFF (57, 58, 59) empfehlen 125 mg Etomidat, gelöst in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung, zur Infusionsnarkose.
Beim Tier wird Etomidat vor allen Dingen zur Kombinationsanästhesie in Verbindung mit einem Analgetikum verwendet: Bei Maus, Ratte und Meerschweinchen in einer Dosierung von 15 - 20 mg Etomidat/kg KGW i.m. in Verbindung mit dem ultrakurzwirkenden Analgetikum Carfentanyl 0,003 - 0,004 mg/kg KGW (44, 84, 97). Beim Hund bewährt sich 1,0 mg Etomidat/kg KGW i.v. zusammen mit 0,005 mg Fentanyl/kg KGW (27) bzw. 0,00025 mg Carfentanyl/kg KGW i.v. nach Prämedikation mit 0,3 mg Droperidol/kg KGW i.m. (42) oder zusammen mit 0,015 mg Alfentanil/kg KGW (104). Beim Schwein ermöglichen 1,2 mg Etomidat/kg KGW i.v. bzw. 16,5 mg/kg KGW i.p. in Verbindung mit 2 mg Azaperon/kg KGW i.m. eine intubationsfähige Narkose (29, 45).

2.3. Physiologische Werte der untersuchten Parameter

Parameter	Wert	Benennung	Literaturstelle
pH_a	7,39-7,49	$-lg(H^+)$	29,37,49,89,93
P_aO_2	73,7-100,25	mmHg	29,37,49,85,89,93
P_aCO_2	27,5-42,2	mmHg	29,37,49,85,89,93
$HCO_3^-{}_a$	21,3-27,5	mmol/l	29,37,93
BE_a	-0,6- +4,70	mmol/l	29,37,93
P_{sys}	102-160	mmHg	29,45,85
P_{dia}	68-79	mmHg	29,45,85
Atemfrequenz	19-49,7	^{1}/min	29,85,101,102
Herzfrequenz	83-120	^{1}/min	29,85,102
Körpertemperatur	$39,0\pm0,6$	°C	29,85,102

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Zielsetzung

In den eigenen Untersuchungen sollte an Hand der Dokumentation klinischer Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidat-Narkose die Anwendbarkeit dieser Kombinationsanästhesie beim Läuferschwein getestet werden. Von Interesse war einerseits der Einsatz sowie die Brauchbarkeit des kurzwirkenden Hypnotikums Etomidat in Kombination mit dem Neuroleptikum Azaperon als mögliche Narkosemethode für länger dauernde operative Eingriffe in der experimentellen Chirurgie, andererseits die Anwendbarkeit dieser Kombinationsanästhesie bei kleinen, kurz dauernden chirurgischen Eingriffen in der Schweinepraxis. Bei den Praxisversuchen sollte Etomidat sowohl bei intravenöser als auch intraperitonealer Applikation geprüft werden.

3.2. Versuchseinteilung

Aufgrund der gestellten Zielsetzung ergaben sich für die Versuchsdurchführung die folgend benannten Versuchsreihen:

Versuchsreihe A: Etomidat-Infusion als Langzeitnarkose in der experimentellen Chirurgie
Versuchsreihe B: Etomidat i.v. in der Praxis
Versuchsreihe C: Etomidat i.p. in der Praxis

3.3. Pharmaka

Azaperon (R 1929, Stresnil^{R} der Fa. Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien) kam in der handelsüblichen Formulierung mit einer Konzentration von 40 mg/ml zur Anwendung.
Etomidat stand in zwei verschiedenen Formulierungen zur Verfügung:

a) Etomidat-Base (R 16659, Hypnomidate^{R} der Fa. Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien), gelöst in Propylenglykol, in einer Konzentration von 2 mg/ml.
b) Etomidat-HCl (R 16660, Etomidate^{R} der Fa. Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien), gelöst in Äthylalkohol, in einer Konzentration von 125 mg/ml.

Atropin sollte als Parasympathikolytikum die Salivation einschränken und antibradykard wirken.

3.4. Material und Methode Versuchsreihe A

3.4.1. Untersuchungsgut

Als Versuchstiere dienten 15 Läuferschweine beiderlei Geschlechts der Rassen DL sowie DL x PIET mit Körpergewichten von 18 - 34 kg. Es wurden experimentell-chirurgische Eingriffe von längerer Narkosedauer wie Leberischämie durch Abklemmung der Vena portae und Arteria hepatica, Hemihepatektomie, Autotransplantation des Pankreas, Pankreasgangkanülierung und Anlegen künstlicher Nierenbecken- bzw. Blasenfisteln durchgeführt.

3.4.2. Dosierung und Applikation

Die Dosierung und Applikation erfolgte in der von ERHARDT und Mitarbeitern (29) beschriebenen Weise:

a) Einleitung: Atropinsulfat 0,02 mg/kg i.m.
Azaperon (R 1929) 2 mg/kg i.m.
Etomidat (R 16659) 1,2 mg/kg i.v.

b) Langzeitnarkose: 500 mg Etomidat (R 16660) gelöst in 500 ml 5 %-iger Glucoselösung als Dauertropfinfusion je nach Wirkung bei Spontanatmung mit Lachgas/Sauerstoffgemisch (2:1)

3.4.3. Versuchsablauf

Die Schweine wurden nach 24-stündigem Futterentzug mit Atropin und Azaperon (Mischspritze) in der angegebenen Dosierung prämediziert. Durchschnittlich 10 Minuten nach der Prämedikation wurden die Schweine aus der Stallboxe genommen und mit einem Transportwagen in den Vorbereitungsraum gebracht. Hier wurde in die Ohrvene eine Braunüle der Größe 0 (B. Braun, Melsungen) gelegt und mit Leukoplast fixiert. Anschließend wurde den Tieren Etomidat (R 16659) in der angegebenen Dosierung intravenös über die Braunüle zur Intubationsvorbereitung injiziert.

Die Intubation erfolgte mit einem Magill-Tubus von der Größe 28 - 32 Charrière unter Zuhilfenahme eines 25 cm langen, geraden, beleuchteten Spatels bei Rückenlagerung der Tiere.
Ein Helfer bereitete sodann das Operationsfeld vor, im Anschluß daran wurde das Schwein mittels eines Transport-

wagens in den Operationsraum gebracht.
Das Schwein wurde in Operationslagerung auf dem Operationstisch fixiert und mittels Elektroden am EKG-Verstärker (Schwarzer, München) angeschlossen. Gleichzeitig erfolgte der Anschluß des Etomidatdauertropfes (R 16660) sowie des Inhalationsgerätes (Tiberias, Lübeck). Der Tropfbeginn von Etomidat erfolgte bei Tropffolge nach Wirkung durchschnittlich 10 - 15 Minuten nach der Einleitungsnarkose.
Sobald sich das Schwein in einem operablen Zustand befand, wurde nach einem Hautschnitt in der Drosselrinnengegend die Arteria carotis dargestellt, ein Venenkatheter 1,0 x 1,5 (No.4) (B. Braun, Melsungen) eingeführt und bis in den Aortenbogen vorgeschoben. Der Katheter wurde über einen elektromagnetischen Druckaufnehmer Statham P 23 mit dem Druckverstärker (Schwarzer, München) zur Registrierung des arteriellen systolischen und diastolischen Druckes verbunden. Er diente ebenso für die Blutentnahme zur Untersuchung der arteriellen Blutgase.
Nach Herstellung der anästhesiologischen Überwachungsmöglichkeiten begann das Chirurgenteam mit seinen experimentellen Operationen.
Zum Operationsende hin wurde bei Beginn der Hautnaht der Etomidatdauertropf abgestellt. Nach Abschluß der Hautnaht wurde die N_2O-Inhalation beendet und den Schweinen für ca. 5 - 10 Minuten reiner Sauerstoff ("Sauerstoffdusche") zur Inhalation angeboten.
Nach ersten Kaubewegungen wurde der Tubus entfernt, anschließend wurden die Tiere in den Stall gebracht und bis zum endgültigen Aufwachen beobachtet.

3.4.4. Meßzeitpunkte und Parameter

Als Meßdauer wurde die Zeit der Etomidatinfusion berücksichtigt. Der Nullwert entspricht daher dem Zeitpunkt, an dem die Etomidatinfusion an die Braunüle angeschlossen wurde. Dies erfolgte durchschnittlich 10 - 15 Minuten nach der Einleitungsnarkose.
Die klinischen Beobachtungen bezogen sich im Rahmen der Routineüberwachung auf das Verhalten der Tiere in der Einschlaf-, Narkose- und Aufwachphase sowie auf das Analgesieverhalten während der Operation. Als weitere Parameter wurden ermittelt: Operations- bzw. Narkosedauer, Verbrauch ml Etomidatinfusionslösung, Aufwachzeit als Zeit in Minuten vom Ende der Etomidatinfusion bis erste koordinierte Aufstehversuche sowie Todesfälle, die auf die Anästhesiemethode zurückzuführen sind.
Die arteriellen Blutgasanalysen, wie Sauerstoffpartialdruck (pO_2 arteriell, mmHg), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2 arteriell, mmHg), sowie die Größen des Säure-Basenhaushalts Standardbikarbonat (HCO_3^- arteriell, mmol/l), Basenüberschuß (BE arteriell, mmol/l) und arterieller pH ($-lg\ H^+$) wurden zu den Zeipunkten 60 min, 120 min, 180 min, 240 min nach Beginn der Etomidatinfusion am Mikroautokal-pH-bloodgasanalyzer IL 613 (Instrumentation Laboratory Boscamp, D - 5303 Hersel) durchgeführt.
Die Atemfrequenz wurde an den Exkursionen des Atembeutels am Inhalationsgerät ausgezählt, die Temperatur rektal mit einer Sonde gemessen. Die Herzfrequenz sowie der arterielle Druck wurden am EKG-Verstärker bzw. Druckverstärker (Schwarzer, München) abgelesen.
Da zur Druckmessung ein arterieller Katheter gelegt werden mußte, konnte die erste Druckregistrierung erst ca. 10 Minuten nach Beginn der Etomidatinfusion vorgenommen wer-

den. Die weiteren Druckmessungen sowie die Messungen der Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur erfolgten im synchronen 30-Minuten-Rhythmus von Beginn der Etomidatinfusion bis zum Operationsende.

3.5. Material und Methode Versuchsreihe B

3.5.1. Untersuchungsgut

Als Versuchstiere dienten 20 männliche Läuferschweine der Rassen DL, DL x PIET sowie Hybridschweine mit Körpergewichten von 14 - 35 kg. Die Tiere stammten aus dem laufenden Patientengut einer tierärztlichen Praxis aus dem Niederbayrischen Raum und wurden wahllos der Versuchsreihe zugeordnet. Es wurden kleine chirurgische Routineeingriffe von kürzerer Dauer, wie Operation von Skrotalhernien und Kryptorchismus, durchgeführt.

3.5.2. Dosierung und Applikation

Es kam die in Versuchsreihe A zur Intubationsvorbereitung verwendete Etomidatdosis zur Anwendung. Etomidat wurde 10 Minuten nach der intramuskulären Atropin-Azaperon-Prämedikation intravenös in die Ohrvene injiziert.

a) Prämedikation:	Atropinsulfat	0,02 mg/kg i.m.
	Azaperon	2,0 mg/kg i.m.
b) 10 Minuten nach der Prämedikation:		
	Etomidat (R 16659)	1,2 mg/kg i.v.

3.5.3. Versuchsablauf

Da bei der Versuchsreihe B auf eine realistische Durchführung unter Praxisverhältnissen Wert gelegt wurde, verzichtete man auf einen 24-stündigen Futterentzug, der wegen der bei der betreffenden Altersgruppe vorherrschenden Gruppenhaltung sowie Automatenfütterung auf Grund von Platzproblemen ohnehin nicht immer komplikationslos möglich ist.
Am Betrieb angekommen, wurde zunächst ein für den Eingriff geeigneter Platz im Stall bzw. Stallvorraum sowie das benötigte Instrumentarium vorbereitet. Um einer Verfälschung der Wachwerte Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körpertemperatur durch Aufgeregtheit der Tiere vorzubeugen, wurden diese als erstes ermittelt. Nach Messung der Wachwerte erfolgte eine Allgemeinuntersuchung (81, 102) sowie das Wiegen der Tiere auf einer betriebseigenen Waage bzw. im Differenzverfahren auf einer Personenwaage.

10 Minuten nach der intramuskulären Atropin-Azaperon-Prämedikation als Mischinjektion wurde Etomidat (R 16659) über eine Einmalkanüle 0,9 x 40 mm (Nr.1) in eine Ohrvene zügig injiziert. Die Schweine wurden dann mit den Hinterbeinen an einer Leiter hängend fixiert, das Operationsfeld wurde vorbereitet und mit Absonal^{R} (Boehringer Ingelheim) desinfiziert.
Die Operation der Skrotalhernie wurde von der Regio inguinalis aus durchgeführt (102). Nach einem ca. 5 cm langen Hautschnitt lateral des letzten Zitzenpaares sowie stumpfer Durchtrennung der Lamina femoralis wurden der Bruchsack und der äußere Leistenring dargestellt. Der Brucksack wurde freigelegt und etwa darin enthaltene Dünndarmschlingen in die Bauchhöhle massiert. Dann wurde auf den Bruchsack nahe am Leistenring eine doppelte Catgut-

ligatur mit Unterkreuzung gelegt, der Bruchsack reseziert und sein Stumpf in den Leistenkanal versenkt. Zur Rezidivprophylaxe wurde der äußere Leistenring mit einer weitgelegten Diagonalnaht verschlossen, die Hautwunde wurde nicht genäht. Die Wundhöhle wurde mit Antibiotika-Emulsion versorgt.

Die Operation der Kryptorchiden erfolgte durch Laparotomie paramedian des letzten Zitzenpaares. Die Bauchhöhle wurde je nach Tiergröße mit einem ca. 2 - 3 cm langen Schnitt eröffnet und der Hoden nach Eingehen mit 1 - 2 Fingern in die Bauchhöhle nach außen verlagert. Nach einer doppelten Catgutligatur mit Unterkreuzung wurde der Hoden abgesetzt und der Stumpf in die Bauchhöhle zurückverlagert. Nach Instillation einer Antibiotika-Emulsion in die Bauchhöhle wurde diese mit Diagonalnähten verschlossen.

Nach Operationsende wurden die Tiere von der Leiter abgenommen, in Seitenlage abgelegt und bis zum Auftreten koordinierter Aufstehversuche beobachtet.

Einen Tag nach der Operation wurde grundsätzlich Erkundigung über das Befinden der Tiere eingeholt.

3.5.4. Meßzeitpunkte und Parameter

Die Beurteilung sowie Datenregistrierung erfolgte nach folgendem dreiseitigem Protokoll:

Betrieb:	Datum,Uhrzeit:	Versuchs-Nr.:

Rasse:	Geschlecht:	Gewicht: gewogen: geschätzt:	Operationsart:	Operationslagerung: Fixation:

Ernährungszustand: sehr gut gut mäßig schlecht	Allgemeinbefinden: ungestört gering gestört stark gestört	Krankheitszeichen: (Durchfall,Atemwege, R.a.,Ektoparasiten)	letzte Fütterung:

Dosierung:

Prämedikation:	Ferkel,Laufer	Adulte	ml
Atropinsulfat i.m.	0,02 mg/kg	0,01 mg/kg	
Azaperon R 1929 i.m.	2,0 mg/kg	2,0 mg/kg	

Injektionsnarkose:

Ferkel,Laufer: Hypnomidate R 16659 1,2 mg/kg i.v.: .....ml
Etomidate R 16660 ....mg/kg i.t.: .....ml
Etomidate R 16660 16,5mg/kg i.p.: .....ml
Adulte: Etomidate R 16660 0,8mg/kg i.v.: .....ml

Infusionsnarkose: Nach Einleitung mit o.g.Schema nach Wirkung

Etomidate R 16660 .....x 125 mg/ml gelost in .....ml.....
Verbrauch: .....ml bei Tropfzeitdauer von .....min.

Zeit zwischen Prämedikation und Narkoseeinleitung:.....min.

Lokalanasthesie: Nein - Ja :.....ml.....
Zeitpunkt:.....Grund:.....

Nachdosierung:.....ml.....nach.....min.
.....ml.....nach.....min.
Grund: Ungenügende Initialdosis: Ja - Nein
Narkoseverlängerung: Ja - Nein

	Toleranzstadium: Zeit in Minuten nach Etomidat	Muskelrelaxation: Passives Beugen und Strecken der Vorder-u.Hinterextremität gut = 1 , gering = 2 , keine = 3
Lidreflex: nicht verändert = 1 herabgesetzt = 2 erloschen = 3		
NSR: nicht verändert = 1 herabgesetzt = 2 erloschen = 3		
Operationsbeginn		
Operationsende		
Wiederkehr Lidreflex		
Wiederkehr NSR		

Seite 1 des Protokolls für Versuchsreihe B und C

	wach	10 min. nach Stresnil	Op.-beginn Zeit min.	Op.-ende Zeit min.	Zeit min.	Zeit min.	Zeit min.	Zeit min.	Zeit min.	Zeit min.	Zeit min. .....
Atemfrequenz 30 sec.x 2											
Atmung: tief = 1 oberflächl. = 2 hechelnd = 3											
Atmg.-Typ: costal = 1 costoabdom. = 2 abdominal = 3											
Herzfrequenz 15 sec.x 4											
Körpertemperatur											
sichtbare Schleimhäute: blaß = 1 rosa = 2 bläulich = 3											
Farbe der Russelscheibe: rosa = 1 blaß = 2 bläulich = 3 warm = 4 kalt = 5											
Hautgefäßdilatation auffällig = 1 sichtbar = 2 keine = 3											
Salivation keine = 1 gering = 2 stark = 3											

Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums:

a)nach Stresnil bis Etomidat

	ja	nein	Zeit min.
rumsuchen			
unkoordin. Bewegung			
beißen Trog, Stroh etc.			
schwanken Hinterhand			
niederlegen seitlich			
Brustlage			
Ruderbewegungen			

b)bei bzw. nach Etomidat

Aufenthaltsort nach Prämedikation bis Op.-beginn:.....

Seite 2 des Protokolls für Versuchsreihe B und C

Verhalten während der Operation:(Analgesie,Narkosebeurteilung)

Abwehrreaktionen	keine	gering	deutlich	hochgradig
bei Desinfektion mit				
Hautschnitt				
Zug am Samenstrang bzw.Bauchfell				
Samenstrangligatur				
Naht				
Spontanbewegungen,Art				
spontanes Pressen				

Verhalten nach Operationsende:

	kein	gering	deutlich	hochgradig
Tremor,Zeit von-bis				
Myoklonie,Zeit von-bis				
Ruderbewegungen,Zeit von-bis				

Aufwachzeit:(erste koordinierte Aufstehversuche in min.nach Stresnil):.....
Aufenthaltsort nach Op.-ende:.....
Wärmequelle:Nein - Ja - Art der Wärmequelle:.....
Umgebungstemperatur:bei Operation.....,bei Aufwachphase.....
Verhalten nach Aufwachphase(Beobachtungszeit in min.....):

Weitere Bemerkungen:

Atemstillstand: Nein - Ja (Zeit von....min.-....min.,Behebung.....)
Paradoxe Reaktionen(Exzitation etc.):Nein - Ja:Zeit von....min.-....min.
Unruhige Umgebung:Nein - Ja
Mortalität:Nein - Ja (Zeit.....,Ursache.....)

Andere Narkosekomplikationen:

Befinden 1 Tag nach der Operation:

Verhalten:lebhaft - normal - ruhig - eingeschränkt
Futteraufnahme:normal - eingeschränkt
Mortalität:Nein - Ja (Zeit.....,Ursache.....)
Bemerkungen der Tierbesitzer:

Eigene abschließende Bemerkungen:

Seite 3 des Protokolls für Versuchsreihe B und C

Bei der Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt:

a) Das Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums.
b) Dauer des Toleranzstadiums, dargestellt an der Auslösbarkeit des Lid- bzw. Nasenscheidewandreflexes sowie die entsprechende Muskelrelaxation.
c) Für das Verhalten während der Operation als Gradmesser der Analgesie bzw. zur Narkosebeurteilung dienten die Abwehrreaktionen bei der Operation.
d) Für das Verhalten nach Operationsende wurde besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Muskeltremor, Myoklonien sowie Ruderbewegungen gerichtet. Die Aufwachzeit wurde als "erste koordinierte Aufstehversuche" in Minuten nach Azaperon bzw. Etomidat bestimmt, das Verhalten nach der Aufwachphase wird beschrieben.

Die Ermittlung der Wachwerte Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körpertemperatur sowie die Allgemeinuntersuchung erfolgten unmittelbar vor der Prämedikation.
Zu den Zeitpunkten 10 Minuten nach Azaperon (unmittelbar vor der Etomidatinjektion), Operationsbeginn (ca. 2 - 5 Minuten nach der Etomidatinjektion), Operationsende (ca. 8 - 16 Minuten nach der Etomidatinjektion), 20 und 30 Minuten nach der Etomidatinjektion wurden folgende Werte ermittelt: Atemfrequenz (ausgezählt, 30 sec x 2), Atmungstyp und -qualität, Herzfrequenz (auskultatorisch, 15 sec x 4), Körpertemperatur (elektronisches Thermometer Digimed H 11 der Firma ETW GmbH 7808 Waldkirch mit Digitalanzeige und geeichtem Meßbereich von 24,0 - 42,0 °C, die Meßsonde war ab Operationsbeginn ständig rektal eingeführt), Farbe der sichtbaren Schleimhäute sowie der Rüsselscheibe, Hautgefäßdilatation und Salivation.

Als weitere wichtige Punkte sollten Narkosekomplikationen, wie das Auftreten von Atemstillstand oder paradoxer Reaktionen, Mortalität zu Lasten der Narkose, sowie das Befinden einen Tag nach der Operation protokolliert und ausgewertet werden.

3.6. Material und Methode Versuchsreihe C

Da sich die Versuchsreihe C von der Versuchsreihe B im wesentlichen nur durch die intraperitoneale Applikation von Etomidat (R 16660) unterscheidet, werden unter Punkt 3.6. nur gravierende Unterschiede zu Punkt 3.5. angeführt.

3.6.1. Untersuchungsgut

Die Größe der Versuchsgruppe umfaßte 20 Läuferschweine männlichen Geschlechts der Rasse Hybridschweine, DL und DL x PIET mit Körpergewichten von 16 - 35 kg. Es wurden Kastrationen von Kryptorchiden und Operationen von Skrotalhernien sowie Samenstrangfisteln bzw. -abszessen durchgeführt. Die Tiere stammten wiederum aus dem laufenden Patientengut einer tierärztlichen Praxis.

3.6.2. Dosierung und Applikation

Etomidat wurde in der von HEBESTEDT (45) ermittelten intraperitonealen Dosis eingesetzt. Es wurde sofort nach der intramuskulären Atropin-Azaperon-Prämedikation paramedian zwischen den letzten beiden Zitzenpaaren intraperi-

toneal an den von einem Helfer an den Hintergliedmaßen hochgehobenen Schweinen injiziert.

a) Prämedikation:	Atropinsulfat	0,02 mg/kg i.m.
	Azaperon	2,0 mg/kg i.m.
b) sofort nach der Prämedikation:		
	Etomidat (R 16660)	16,5 mg/kg i.p.

3.6.3. Versuchsablauf

Die Fixierung der Schweine an der Leiter erfolgte erst nach Eintritt des Toleranzstadiums.
Der Operationsbeginn wurde auf den Zeitpunkt 15 Minuten nach der Prämedikation festgesetzt.
Die Operation der Samenstrangabszesse bzw. -fisteln erfolgte durch Hautschnitt in der Regio pubis bzw. inguinalis und möglichst stumpfem Freipräparieren der Abszeßkapsel bzw. des Fistelgrundes. Anschließend wurde der Samenstrangstumpf ligiert und abgesetzt, die Wundhöhle antibiotisch versorgt und die Hautwunde mit Einzelheften vernäht. Vom kranialen Wundwinkel aus wurde ein Gazedrain eingelegt.

3.6.4. Meßzeitpunkte und Parameter

Es wurde nach den unter Punkt 3.5.4. aufgeführten Kriterien protokolliert und ausgewertet.
Die Messungen erfolgten nach der gleichzeitigen Prämedikation und Etomidatapplikation zu den Zeitpunkten 10 min, 15 min (identisch mit Operationsbeginn), Operationsende,

30 min, 40 min, 60 min, 100 min, 140 min, und 180 min.

3.7. Statistische Auswertung

Die gemessenen Parameter wurden statistisch ausgewertet. Hierzu wurden die Daten auf einen Lochstreifen übertragen und in einen Varian-Rechner eingegeben. Über ein feststehendes Programm wurde zu jedem Meßzeitpunkt der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung SD und der Standardfehler SE berechnet. Zur statistischen Beurteilung und zum Vergleich der einzelnen Meßzeitpunkte mit dem Wachwert sowie der einzelnen Meßzeitpunkte untereinander wurde ein Test zum multiplen Vergleich verbundener Stichproben nach Friedmann und Wilcox-Wilcoxon durchgeführt. Die Signifikanzgrenze lag bei zweiseitiger (größer oder kleiner) Fragestellung bei $p = 0{,}05$.
Aus statistisch-technischen Gründen konnten bei der Versuchsreihe A nur die Mittelwerte $\bar{x}$, die Standardabweichung SD und der Standardfehler SE berechnet werden.

4. ERGEBNISSE

4.1. Versuchsreihe A

4.1.1. Klinische Beobachtungen

Bei der Applikation von Etomidat zur Einleitungsnarkose zeigten die Schweine weder Schmerzreaktion während der Injektion noch wurden in der Einleitungsphase Exzitationen beobachtet. Der narkotische Zustand des Toleranzstadiums, beobachtet als Dämpfung bzw. Erlöschen des Nasenscheidewandreflexes, trat unmittelbar nach Beendigung der Injektion ein. Die Schweine ließen sich ohne Abwehrreaktionen irgendwelcher Art in Rückenlage umlagern sowie ohne Schwierigkeiten intubieren. Ohne Fixation konnten die Schweine, auf einem Tisch in Seitenlage liegend, zur Operation vorbereitet und zum Operationsraum transportiert werden.

Nach durchschnittlich 10 - 15 Minuten waren die Schweine an das Inhalationsgerät und die Etomidatinfusion angeschlossen. Nach Bedarf wurde zu Beginn der Dauertropfinfusion bei den Tieren, bei denen der Nasenscheidewandreflex leicht auslösbar war, kurzfristig bis zu einer stärkeren Dämpfung des Nasenscheidewandreflexes bei maximaler Öffnung des Rollverschlußes am Infusionsschlauch infundiert. Die Analgesie war sofort wieder hergestellt, der Wirkspiegel, gemessen an der subjektiven Auslösbarkeit des Nasenscheidewandreflexes, wurde durch individuell sehr unterschiedliche Tropfgeschwindigkeit aufrecht erhalten. Bei einem mittleren Körpergewicht von 22,9 kg (SE ± 1,4) und einer Operationsdauer von 233 Minuten (SE ± 20,4) wurden im Durchschnitt 16 Tropfen der Etomidatglukoselösung pro Minute infundiert. Dem entspricht ein Volumen von 1 ml/min bzw. 60 ml/Std.

Als Infusionsdosis ergibt sich somit 60 ml/22,9 kg und Std. bzw. Etomidat R 16660 2,62 mg/kg KGW und Stunde Tropfdauer bei Spontanatmung mit N_2O/O_2 im Verhältnis 2 : 1.

6 Schweine zeigten beim Hautschnitt geringgradige Abwehrbewegungen. Beim Zug am Bauchfell oder am Gekröse zeigte keines des Tiere Schmerzreaktion, allerdings reagierten einige Tiere bei Elektrokoagulation von Gefäßen mit kurzfristigen Zuckungen.
Durchschnittlich 10 - 20 Minuten nach Operationsende zeigten die Schweine bei anfänglich reiner Sauerstoffinhalation ("Sauerstoffdusche") Kaubewegungen, worauf der Tubus entfernt werden konnte. Die Aufwachzeit betrug 26 - 56 Minuten bei einem Mittelwert von 40 Minuten (SD ± 9,9; SE ± 3,1); dabei entsprechen längere Aufwachzeiten auch längeren Operationszeiten (Tab.1b). Bei 4 von 15 Schweinen war vor allem zu Beginn der Aufwachzeit Muskelzittern zu registrieren. Exzitationen, Ruderbewegungen sowie postoperatives Erbrechen konnten nicht beobachtet werden.

Auf die Anästhesiemethode oder ein verwendetes Narkotikum zurückzuführende Todesfälle traten nicht auf.

4.1.2. Atmung, Blutgase und Säure-Basenhaushalt

Die Atemfrequenz stieg von 31,4/min zu Beginn der Etomidatinfusion auf 38,4/min 60 min nach Infusionsbeginn und fiel dann kontinuierlich auf 27,3/min zum 180-min-Wert (Tab.2, Abb.2). 210 min nach Infusionsbeginn stieg die Atemfrequenz von 27,7/min auf 38,4/min zum Zeitpunkt 270 min nach Infusionsbeginn.
Der P_aO_2 betrug 60 min nach Beginn der Etomidatinfusion 158 mmHg und stieg zur 240. Minute auf 196,5 mmHg an (Tab.4, Abb.4).

Der P_aCO_2 fiel geringgradig von 55,1 mmHg 60 min nach Beginn der Etomidatinfusion auf 53,6 mmHg zur 240. Minute (Tab.4, Abb.4).
Der arterielle pH stieg zunächst von 7,279 60 min nach Infusionsbeginn um 0,022 auf 7,301 120 min nach Infusionsbeginn an, sank dann um 0,017 geringgradig auf 7,284 und blieb mit 7,288 gegen Operationsende annähernd konstant (Tab.4, Abb.5).
Arterielles HCO_3^- und arterieller BE verhalten sich gleichsinnig. HCO_3^- stieg vom Ausgangswert 24,8 mmol/l auf 25,6 mmol/l, um dann zum Operationsende hin wiederum auf 24,5 mmol/l abzufallen (Tab.4, Abb.5). Der BE stieg von -2,3 mmol/l zu Infusionsbeginn zunächst auf -1,9 mmol/l an, blieb zum 180-min-Wert konstant und fiel dann wieder um 0,7 mmol/l auf -2,6 mmol/l ab (Tab.4, Abb.5).

4.1.3. Kardiovaskuläre Parameter

Die Herzfrequenz betrug bei Infusionsbeginn durchschnittlich 90,5/min (Tab.1b, Abb.1). Sie blieb mit 92,4/min für 30 min annähernd konstant und stieg dann eine Stunde nach Beginn der Etomidatinfusion auf 108,8/min. Um diesen Wert bis zur 150. Minute geringfügig schwankend, stieg sie von 109,4/min auf 122,8/min 180 min nach Infusionsbeginn an. 240 min nach Infusionsbeginn war die Herzfrequenz auf 117,1/min abgefallen, um 30 min später wieder auf 124/min anzusteigen.
Der systolische wie der diastolische Druck verhielten sich bei annähernd konstanter Amplitude von durchschnittlich 35,1 mmHg in etwa gleichsinnig (Tab.1a, Abb.1). Der P_{sys} bzw. P_{dia} sinken von einem Ausgangswert von 132,6 mmHg bzw. 96,3 mmHg nach Infusionsbeginn auf 110,9 mmHg bzw.

77,7 mmHg zur 90. Minute hin ab. Der P_{sys} stieg dann zum 120-min-Wert auf 113,4 mmHg, um dann bis zur 180. Minute kontinuierlich auf 97,6 mmHg abzufallen. Nach einem vorübergehenden Anstieg auf 107,2 mmHg zur 210. Minute fällt der systolische Druck zur 240. Minute wieder auf 97,3 mmHg und steigt gegen die 270. Minute wieder auf 102 mmHg. Der Unterschied zum Anfangswert beträgt 30,6 mmHg. Der P_{dia} fällt vom 90-min-Wert weiterhin kontinuierlich auf 65,7 mmHg zur 150. Minute, steigt zur 210. Minute um 3,0 mmHg auf 68,7 mmHg, um dann zur 240. Minute hin wieder auf 63,7 mmHg zu fallen. Gegen die 270. Minute steigt der P_{dia} auf 67,3 mmHg an, der Unterschied zum Ausgangswert beträgt 31,0 mmHg.

4.1.4. Körpertemperatur

Die Körpertemperatur sinkt von ihrem Ausgangswert 37,79°C auf 37,47°C zur 90. Minute hin, schwankt annähernd konstant bis zur 240. Minute um diesen Wert und steigt zur 270. Minute auf 37,7°C an (Tab.3, Abb.3).

4.2. Versuchsreihe B

4.2.1. Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums

Nach der Prämedikation mit Atropin-Azaperon i.m. suchten die Schweine zunächst interessiert in ihrer Umgebung umher und begannen nach 3 - 5 min in der Hinterhand zu schwanken. 2 - 3 min später lagen alle Tiere in Seiten- oder Brustlage.

10 Minuten nach der Prämedikation zeigten lediglich 3 Schweine vorübergehend leichte Salivation, die aber bis zum Operationsbeginn wieder abgeklungen war.
Während der schnellen intravenösen Etomidatinjektion reagierten 2 Tiere mit deutlichen und 7 Tiere mit geringgradigen Abwehrbewegungen in Form von Kopfschütteln; nach der halben bis dreiviertelten injizierten Etomidatmenge erloschen diese Abwehrbewegungen. Die Schweine erreichten unmittelbar gegen bzw. nach Ende der Etomidatinjektion einen schlafähnlichen Zustand. Umweltreize wurden nicht mehr wahrgenommen, die Tiere ließen sich nicht zum Aufstehen bewegen und konnten ohne Schwierigkeiten in Operationslage fixiert werden.
Exzitationen oder Ruderbewegungen während der Einschlafphase wurden nicht beobachtet.

4.2.2. Toleranzstadium

Der Lidreflex erlosch bei allen Tieren im Mittel 1,3 min (SD ± 0,73; SE ± 0,16) nach der Etomidatinjektion, nach durchschnittlich 1,5 min (SD ± 0,82; SE ± 0,18) war der Nasenscheidewandreflex bei 2 Tieren erloschen, während er bei 18 Tieren zwar stark gedämpft aber noch auslösbar war. Die zu diesem Zeitpunkt bereits eingetretene gute

Muskelrelaxation erleichterte das Handhaben der Tiere bei der Fixation.
Mit der Operation konnte 4 min (SD ± 1,0; SE ± 0,23) nach der Etomidatapplikation begonnnen werden, sie war durchschnittlich 11,6 min (SD ± 2,28; SE ± 0,5) danach beendet. Der Nasenscheidewandreflex war 13,25 min (SD ± 1,33; SE ± 0,29) nach der Etomidatapplikation wieder voll auslösbar, der Lidreflex kehrte im Mittel nach 14,55 min (SD ± 1,35; SE ± 0,30) zurück. Zu diesem Zeitpunkt waren 16 Tiere noch gut, 4 Tiere geringgradig relaxiert.

4.2.3. Verhalten während der Operation

Bei der Desinfektion mit Absonal^{R} (Boehringer, Ingelheim) konnten keine Abwehrreaktionen beobachtet werden.
9 Schweine zeigten beim Hautschnitt geringe Sensibilität, die übrigen 11 zeigten keine Reaktion.
Beim Zug am Samenstrang reagierten 6 Tiere mit starken Abwehrbewegungen, bei den restlichen 14 Tieren war die Schmerzreaktion geringgradig.
Bei der Samenstrangligatur war bei 9 Tieren geringgradige Schmerzhaftigkeit zu registrieren, während die restlichen Tiere keine Reaktion zeigten.
Bei der Naht zum Verschluß der Bauchhöhle bzw. des äußeren Leistenrings reagierten 4 Schweine mit geringer Abwehr, die restlichen 16 Tiere zeigten keinerlei Schmerzreaktion.

In geringgradigem Ausmaß traten bei einem Tier Pressen oder Spontanbewegungen auf.

4.2.4. Verhalten nach Operationsende

20 - 30 min, im Mittel 22,5 min nach Verabreichung von Etomidat trat bei 9 Tieren geringgradiger, bei einem Tier deutlicher Tremor auf. Bei 10 Tieren verlief die Aufwachphase ohne jegliches Anzeichen von Muskelzittern. Zu keinem Zeitpunkt traten Myoklonien oder Ruderbewegungen auf.

40,8 min (SD ± 5,6; SE ± 1,2) nach der Prämedikation bzw. 30,8 min nach der Etomidatinjektion zeigten die Tiere erste koordinierte Aufstehversuche. Nach schwankendem Stehen legten sich die meisten Tiere wieder in Seitenlage ab, waren jedoch nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 30 min nach der Aufwachphase zu jeder Zeit auftreibbar.
Zwei Stunden nach Operationsende befand sich wieder jedes der 20 Schweine bei seiner alten Gruppe, 6 Tiere zeigten zu diesem Zeitpunkt einen noch etwas benommenen Eindruck.

Erbrechen konnte in der postoperativen Phase nicht beobachtet werden.

4.2.5. Kardiovaskuläre Befunde

Die Herzfrequenz sank 10 min nach der Atropin-Azaperonprämedikation signifikant von 120/min auf 105/min ab und fiel 4 min nach der Etomidatinjektion, signifikant gegenüber dem Wachwert und gegenüber dem Wert 10 Minuten nach der Prämedikation, auf 99,4/min ab (Tab.5, Abb.6). Zum Operationsende war sie unverändert konstant auf 98,8/min signifikant erniedrigt und stieg dann kontinuierlich, signifikant gegenüber dem Operationsende auf 110,1/min zum Zeitpunkt

30 min nach Etomidat an. Statistisch unterscheidet sich dieser Wert nicht mehr vom Wachwert.
Die Farbe der sichtbaren Schleimhäute und der Rüsselscheibe war immer rosig.
11 der 20 Tiere ließen 10 min nach der Atropin-Azaperon-Injektion eine leichte Hautrötung erkennen, zum Operationsende hin war diese bei keinem der Tiere mehr sichtbar.

4.2.6. Atmung

Die Atemfrequenz verhält sich der Herzfrequenz in etwa gleichsinnig. 10 min nach der Prämedikation fiel sie signifikant von 35,7/min auf 25,6/min und erniedrigte sich zum Operationsbeginn hin sowohl signifikant zum Wachwert als auch zum Nachbarwert auf 23,3/min (Tab.5, Abb.6). Zum Operationsende blieb sie unverändert konstant und stieg dann, signifikant gegenüber den Werten zum Operationsbeginn und Operationsende, auf 28,6/min zum Zeitpunkt 30 min nach Etomidat. Dieser Wert ist gegenüber dem Wachwert statistisch nicht verändert. Der Wert 20 min nach Etomidatapplikation ist mit 25,7 Atemzügen/min noch signifikant gegenüber dem Wachwert erniedrigt.
Die Schweine atmeten mit tiefen Atemzügen bei vorwiegend kostoabdominaler Atmung. 5 Schweine zeigten während der mit der Operationszeit in etwa übereinstimmenden Fixationszeit kostale Atmung, die Atmung der übrigen 15 Schweine war während dieser Zeit kostal betont.

4.2.7. Körpertemperatur

Die Körpertemperatur nahm während der gesamten Meßdauer fallende Tendenz ein (Tab.5, Abb.6). Sie sank kontinuierlich vom Wachwert 39,0°C auf 37,7°C zum Zeitpunkt 30 min nach Etomidatinjektion. Jeder Meßzeitpunkt ist gegenüber dem Wachwert signifikant erniedrigt, der Temperaturabfall ist mit 0,7°C 10 min nach der Prämedikation am größten. Zum Operationsende, 20 min und 30 min nach Etomidat ist der Temperaturabfall gegenüber dem Wert 10 min nach der Prämedikation signifikant. Ebenso ist die Temperatur zum Ende der Meßdauer gegenüber dem Operationsbeginn signifikant erniedrigt.
30 min nach der Etomidatapplikation fühlte sich die Rüsselscheibe bei 2 Tieren kalt an, ansonsten war die Rüsselscheibe immer warm.
Die durchschnittliche Umgebungstemperatur betrug während der gesamten Meßdauer im Mittel 18,5°C bei einer Spannweite von 16 - 22 °C.

4.2.8. Narkosekomplikationen

Während der gesamten Versuchsreihe kam es zu keinem Atemstillstand oder paradoxen Reaktionen in Form von Aufgeregtheit oder Exzitationen.
Todesfälle traten nicht auf.

4.2.9. Befinden 1 Tag nach der Operation

Die meisten Tiere zeigten einen Tag nach der Anästhesie normales Verhalten und normale Futteraufnahme. Bei 7 Tieren war die Futteraufnahme jedoch eingeschränkt, bei 5 Tieren das Verhalten ruhig.
Todesfälle traten nicht auf.

4.3. Versuchsreihe C

4.3.1. Verhalten bis zum Eintritt des Toleranzstadiums

5 - 7 min nach simultaner Applikation von Atropin und Azaperon i.m. als Mischinjektion sowie Etomidat i.p. standen die Tiere nach reichlichem Umhergehen mit schwankender Hinterhand und gesenkter Kopfhaltung, sich auf die Rüsselscheibe abstützend, frei im Raum oder an einen Gegenstand angelehnt. Manche Tiere knickten in den Vordergliedmaßen ein und kamen nach kurzfristigem Karpen in Brustbauchlage zu liegen; andere lagen nach Wegkippen der gesamten Hinterpartie in Seitenlage. Innerhalb von 10 min legten sich alle Tiere nieder und ließen sich nicht wieder zum Aufstehen antreiben.
Bei keinem der Tiere wurden während der Einschlafphase erhöhte Salivation, Exzitationen oder Ruderbewegungen beobachtet.

4.3.2. Toleranzstadium

Der Lidreflex erlosch bei allen Tieren nach 11,25 min (SD ± 1,68; SE ± 0,37), der Nasenscheidewandreflex war nach 12,25 min (SD ± 1,91; SE ± 0,42) bei 14 Tieren stark herabgesetzt aber noch auslösbar, bei 6 war er erloschen. 6 Tiere zeigten zu diesem Zeitpunkt eine nur geringe Muskelrelaxation, während die übrigen 14 gut relaxiert waren.
15 Minuten nach der Atropin-Azaperon-Etomidatinjektion wurde mit der Operation begonnen. Zu diesem Zeitpunkt zeigten alle Tiere eine gute Muskelrelaxation. Die Operationen endeten im Mittel nach 10,3 min (SD ± 5,3; SE ± 1,2).

Der Nasenscheidewandreflex war nach 38,8 min (SD ± 3,57; SE ± 0,79) wieder voll auslösbar, der Lidreflex kehrte nach im Mittel 40,4 min (SD ± 3,64; SE ± 0,81) zurück. Zu diesem Zeitpunkt waren 2 Tiere nur noch geringgradig, 18 Tiere jedoch noch gut relaxiert.

4.3.3. Verhalten während der Operation

12 der Tiere zeigten beim Hautschnitt geringgradige Abwehrbewegungen, die restlichen 8 zeigten keine Reaktion.

Beim Zug am Samenstrang reagierten 6 Schweine mit deutlichen Abwehrbewegungen, 13 Tiere zeigten geringe Abwehr, 1 Tier zeigte keinerlei Schmerzreaktion.
8 Tiere zeigten bei der Samenstrangligatur geringgradige Schmerzhaftigkeit, während die restlichen Schweine keine Reaktion zeigten.
Bei der Hautnaht bzw. beim Verschluß des äußeren Leistenrings zeigte 1 Tier deutliche Abwehrreaktion, bei 4 Tieren war sie geringgradig, bei den übrigen 15 war sie nicht zu registrieren.
Bei 1 Tier traten geringgradige Spontanbewegungen auf, spontanes Pressen während der Operation war nicht zu beobachten.

4.3.4. Verhalten nach Operationsende

50 - 110 Minuten, im Mittel 67 min nach der Etomidatinjektion trat bei 9 Schweinen deutlicher, bei 6 geringgradiger Tremor auf. Bei 5 Tieren verlief die Aufwachphase ohne Anzeichen von Muskelzittern. Myoklonien

oder Ruderbewegungen traten nicht auf.
Im Mittel 117,1 min (SD ± 17,9; SE ± 4,0) nach der Etomidatinjektion konnten sich die Tiere wieder koordiniert bewegen. Sie legten sich noch gerne in Seitenlage ab, waren aber zu jeder Zeit auftreibbar.
2 1/2 - 3 Stunden nach Operationsende konnten 17 Schweine zu ihrer alten Gruppe zurückgegeben werden. Da 3 Schweine einen leicht benommenen Eindruck erweckten, wurden sie erst am folgenden Morgen in die alte Boxe zurückgegeben.

Nebenerscheinungen wie Erbrechen oder Schnarchen wurden nicht beobachtet.

4.3.5. Kardiovaskuläre Befunde

Die Herzfrequenz sank vom Wachwert 111,6/min signifikant auf 104/min zum Operationsende hin ab (Tab.6, Abb.7). Nach einem weiteren Abfall auf 100/min stieg sie wieder auf 104,5/min zum Ende der Meßzeit an. Dieser Wert ist gegenüber dem gemessenen Wachwert signifikant erniedrigt, obwohl sich die Tiere zu dieser Zeit schon wieder koordiniert bewegen konnten.
Die sichtbaren Schleimhäute und die Rüsselscheibe waren immer rosig.
12 der 20 Tiere zeigten 10 min nach der Injektion eine leichte Hautrötung, die zum Operationsbeginn noch bei 9 Tieren, zum Operationsende jedoch bei keinem der Tiere mehr sichtbar war.

4.3.6. Atmung

Die Atemfrequenz hat nahezu die gleiche Tendenz wie die Herzfrequenz. Sie fällt vom Wachwert 32,6/min signifikant auf 27,9/min zum Operationsbeginn ab und erreicht gegen Operationsende bzw. 30 min nach der Etomidatinjektion, signifikant auf 25,7/min erniedrigt, ihren Tiefpunkt (Tab.6, Abb.7). Kontinuierlich ansteigend hat die Atmung zum Ende der Meßzeit mit 32,2/min ihren Ausgangswert beinahe erreicht, wobei 100 min nach der Injektion die Atemfrequenzerniedrigung mit 30,8/min gegenüber dem Wachwert nicht mehr signifikant ist. Der Atemfrequenzanstieg vom Operationsende zum Ende der Meßzeit ist signifikant.

14 Schweine atmeten während der Operationszeit vertieft und costal betont.

4.3.7. Körpertemperatur

Die Körpertemperatur sank vom Wachwert 39,0°C gegen Operationsende signifikant auf 38,4°C ab (Tab.6, Abb.7). Mit 0,4°C war der Temperaturabfall 10 min nach der Injektion am größten. 40 min nach der Injektion hat die Temperatur, mit 38,3°C signifikant erniedrigt, ihren Tiefpunkt und erreicht mit einem kontinuierlichen Ansteigen gegen Versuchsende 38,6°C. 100 min nach der Injektion ist die Temperatur gegenüber dem Wachwert noch signifikant erniedrigt.
60 bzw. 100 min nach der Injektion fühlte sich bei 2 Schweinen die Rüsselscheibe kalt an.

4.3.8. Narkosekomplikationen

Während der gesamten Versuchsreihe kam es zu keinem Atemstillstand oder paradoxen Reaktionen.
Todesfälle traten nicht auf.

4.3.9. Befinden 1 Tag nach der Operation

11 Tiere hatten eine eingeschränkte Futteraufnahme,
7 Tiere verhielten sich ruhig. Die restlichen Tiere zeigten normales Verhalten und normale Futteraufnahme.

Todesfälle traten nicht auf.
4 Tierbesitzer äußerten sich beunruhigt über das tagszuvor aufgetretene Muskelzittern.

4.4. Tabellen und Abbildungen

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SE = Standardfehler

In Tabelle 5 bzw. 6 bedeutet:

s_W = signifikante Veränderung zum Wachwert
s_b = signifikante Veränderung zwischen benachbarten Werten
s_M = signifikante Veränderung zu den angegebenen Minutenwerten

In den Abbildungen sind die Mittelwerte und Standardfehler aufgetragen.

lfd Nr \ t min	P_{sys} mmHg										P_{dia} mmHg									
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
1	120	130	110	110	120	120	100	100	96	100	100	110	80	80	80	80	70	60	50	60
2	130	130	140	124	120	118	100	102			98	100	96	90	84	86	76	78		
3	136	132	140	120	116	116	110	130	122	128	102	90	108	78	86	70	78	80	86	94
4	120	140	132	112	120	100	100	132	130		80	100	90	80	70	60	60	72	82	
5	140	150	160	148	132	112	120				100	110	120	112	80	70	82			
6	138	140	120	110	100	72	100	100	78	82	84	92	80	70	60	50	70	60	56	62
7	130	142	160	142							90	100	120	116						
8	122	130	120	124	106	118	120	120			92	96	88	70	70	74	78	70		
9	140	150	134	140	130	130	100	106	110	122	98	100	90	90	86	78	70	60	72	70
10	170	170	140	100	120	130	80	50	50	80	130	130	110	80	100	100	60	46	48	60
11	120	100	110	70	100	80	80				90	90	86	70	80	60	60			
12	150	150	120	100	90	80	92	140	90		126	120	90	70	65	52	75	110	60	
13	150	80	80	60	130	60	65				110	70	50	40	80	30	40			
14	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	60	60	58	52	50	50	50	50	50	58
15	124	120	112	104	104	96	100	100	100		95	80	78	68	70	60	70	70	70	
n	15	15	15	15	14	14	14	11	9	6	15	15	15	15	14	14	14	11	9	6
$\bar{x}$	132.7	130.9	125.7	110.9	113.4	102.3	97.6	107.2	97.4	102.0	96.3	96.5	89.6	77.7	75.8	65.7	67.0	68.7	63.7	67.4
SD	19.0	23.2	21.7	24.3	13.3	22.1	14.9	24.2	23.8	19.8	16.0	17.9	19.9	19.6	12.6	17.8	11.8	17.4	14.3	13.7
SE	4.9	5.9	5.6	6.3	3.6	5.9	4.0	7.3	7.9	8.0	4.1	4.6	5.1	5.0	3.7	4.7	3.1	5.2	4.8	5.6

Tab.1a: Versuchsreihe A: Systolischer Druck P_{sys} und Diastolischer Druck P_{dia}

lfd Nr \ t min	Herzfrequenz 1/min										Art der Operation (bei Leberischämie Zeit min bis min)	Operations-dauer min	Aufwach-zeit min
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270			
1	90	90	120	96	124	160	164	140	160	124	Leberischämie min 100-220	290	42
2	112	116	132	144	136	112	120	100			Leberischämie min 60-180	215	28
3	96	84	92	88	80	84	80	80	76	84	Leberischämie min 90-240	275	36
4	80	100	112	120	120	100	160	132	112		Autotransplantation Pankreas	225	38
5	82	90	100	104	100	96	108				Pankreasgangkanülierung	180	26
6	100	86	84	84	84	84	124	96	96	120	Leberischämie min 90-225	280	52
7	80	80	80	84							Pankreasgangkanülierung	105	32
8	100	100	100	82	88	96	82	100			Nieren-Blasenfistel	190	47
9	80	88	96	96	100	100	120	134	120	140	Nieren-Blasenfistel	290	56
10	80	84	170	180	150	160	170	164	160	150	Leberischämie min 140-260	280	43
11	90	90	136	120	120	100	124				Hemihepatektomie	180	34
12	96	102	100	120	100	90	80	120	100		Hemihepatektomie	220	47
13	100	100	110	116	130	120	150				Hemihepatektomie	195	37
14	72	76	80	80	80	90	98	98	100	116	Leberischämie min 120-250	285	50
15	100	100	120	135	135	140	140	136	130		Leberischämie min 100-220	270	32
n	15	15	15	14	14	14	14	11	9	6		15	15
$\bar{x}$	90.5	92.4	108.8	111.9	110.5	109.4	122.8	118.1	117.1	124		233	40
SD	11.1	10.4	24.2	27.9	23.1	26.0	31.0	25.2	28.7	25.4		45.6	9.9
SE	2.8	2.7	6.2	7.4	6.1	6.9	8.2	7.6	9.5	10.3		20.4	3.1

Tab.1b: Versuchsreihe A: Herzfrequenz, Art der Operation, Operationsdauer und Aufwachzeit

t(min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
$\bar{x}$	31.4	32.2	38.4	36.0	34.8	33.3	27.3	27.7	31.6	34.8
SD	12.4	9.9	14.2	12.7	11.5	11.5	8.5	10.6	13.1	12.6
SE	3.9	3.1	4.5	4.0	3.8	3.8	2.8	3.7	5.3	5.6
n	10	10	10	10	9	9	9	8	6	5

Tab.2: Versuchsreihe A: Atemfrequenz ^{1}/min

t(min)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
$\bar{x}$	37.79	37.48	37.49	37.47	37.51	37.63	37.59	37.57	37.47	37.74
SD	0.32	0.18	0.37	0.34	0.23	0.33	0.28	0.43	0.33	0.20
SE	0.11	0.06	0.13	0.12	0.08	0.11	0.10	0.16	0.15	0.10
n	8	8	8	8	8	8	8	7	5	4

Tab.3: Versuchsreihe A: Körpertemperatur °C

	n	5	5	5	4
	t(min)	60	120	180	240
P_aO_2(mmHg)	$\bar{x}$	158.0	171.6	178.8	196.5
	SD	23.0	24.0	22.0	33.5
	SE	10.3	10.7	9.8	16.7
P_aCO_2(mmHg)	$\bar{x}$	55.1	55.7	54.3	53.6
	SD	3.3	3.4	4.4	6.7
	SE	1.5	1.5	1.9	3.3
pH_a(-log H^+)	$\bar{x}$	7.279	7.301	7.284	7.288
	SD	0.047	0.025	0.047	0.045
	SE	0.021	0.011	0.021	0.022
HCO_3^-(mmol/l)	$\bar{x}$	24.8	25.6	24.8	24.5
	SD	2.5	2.7	2.7	3.1
	SE	1.1	1.2	1.2	1.5
BE_a(mmol/l)	$\bar{x}$	-2.3	-1.9	-1.9	-2.6
	SD	3.0	3.7	2.8	3.3
	SE	1.3	1.6	1.2	1.6

Tab.4: Versuchsreihe A:

Arterieller Sauerstoffpartialdruck P_aO_2, arterieller Kohlendioxidpartialdruck P_aCO_2, arterieller pH, arterielles Bikarbonat HCO_3^- und arterieller Basenexzess

Herzfrequenz 1/min (n = 20)

t(min)	0	10	14	21	30	40
$\bar{x}$	120.0	105.2	99.4	98.8	104.8	110.1
SD	11.0	10.6	10.0	10.8	12.0	11.1
SE	2.4	2.3	2.2	2.4	2.6	2.4
s_W		*	*	*	*	
s_b			*		*	
s_M				10		14,21

Atemfrequenz 1/min (n = 20)

t(min)	0	10	14	21	30	40
$\bar{x}$	35.7	25.6	23.3	23.3	25.7	28.6
SD	5.8	5.4	5.7	5.6	5.6	5.1
SE	1.3	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1
s_W		*	*	*	*	
s_b			*			
s_M						14,21

Körpertemperatur °C (n = 20)

t(min)	0	10	14	21	30	40
$\bar{x}$	39.05	38.38	38.22	38.01	37.93	37.78
SD	0.21	0.16	0.24	0.24	0.25	0.22
SE	0.04	0.03	0.05	0.05	0.05	0.04
s_W			*	*	*	*
s_b						
s_M				10	10	14,21

Tab.5: Versuchsreihe B: Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur

Herzfrequenz 1/min (n = 20)

t(min)	0	10	15	26	30	40	60	100	140	180
$\bar{x}$	111.6	107.0	106.5	104.5	104.0	100.6	102.5	101.8	104.5	104.6
SD	11.9	12.3	12.0	11.9	11.9	11.5	12.3	12.1	12.1	12.2
SE	2.6	2.7	2.6	2.6	2.6	2.5	2.7	2.7	2.7	2.7
s_W				*	*	*	*	*	*	*
s_b						*				
s_M						10;15; 26;30	10;15;	10;15; 26	40	10

Atemfrequenz 1/min (n = 20)

t(min)	0	10	15	26	30	40	60	100	140	180
$\bar{x}$	32.6	29.3	27.9	26.8	25.7	26.6	27.9	30.8	32.4	32.2
SD	7.3	6.5	7.0	5.8	5.8	6.6	6.8	5.7	5.4	5.7
SE	1.6	1.4	1.5	1.3	1.3	1.4	1.5	1.2	1.2	1.2
s_W			*	*	*	*	*			
s_b										
s_M					10;15	10		30;40	15;26; 30;40;60	26;30; 40;60

Körpertemperatur ^{O}C (n = 20)

t(min)	0	10	15	26	30	40	60	100	140	180
$\bar{x}$	39.02	38.68	38.61	38.49	38.41	38.34	38.42	38.53	38.64	38.63
SD	0.29	0.21	0.16	0.22	0.21	0.21	0.23	0.19	0.24	0.24
SE	0.06	0.04	0.03	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.05
s_W				*	*	*	*	*		*
s_b										
s_M				10	10;15	10;15; 26	10;15	10	30;40; 60	40

Tab.6: Versuchsreihe C: Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur

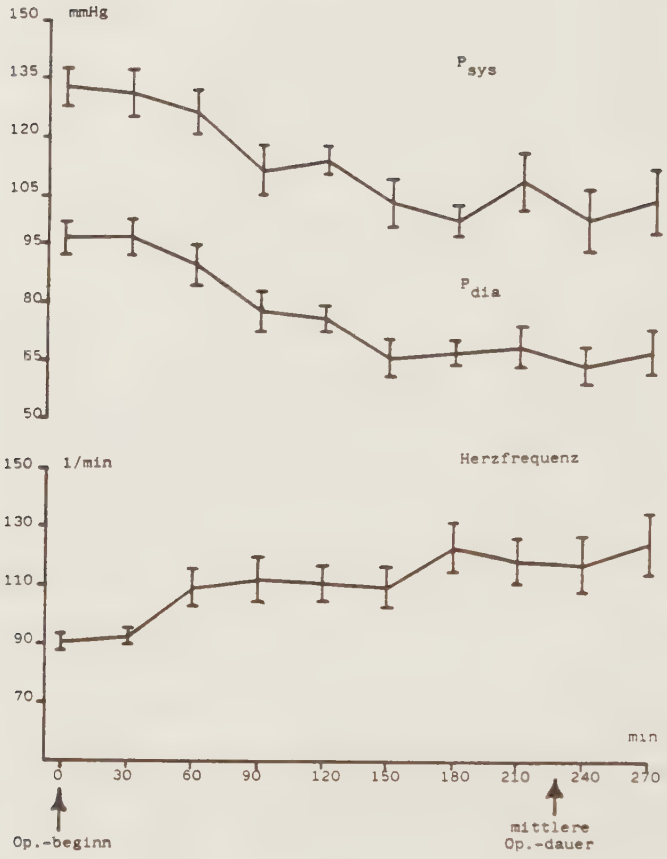


Abb.1: Versuchsreihe A: Systolischer Druck P_{sys}, Diastolischer Druck P_{dia} und Herzfrequenz

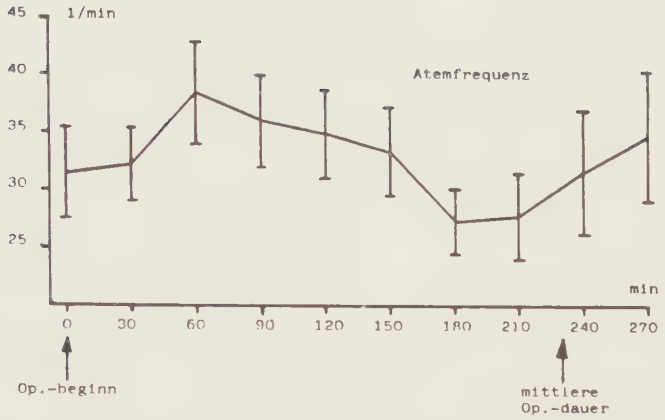


Abb.2: Versuchsreihe A: Atemfrequenz

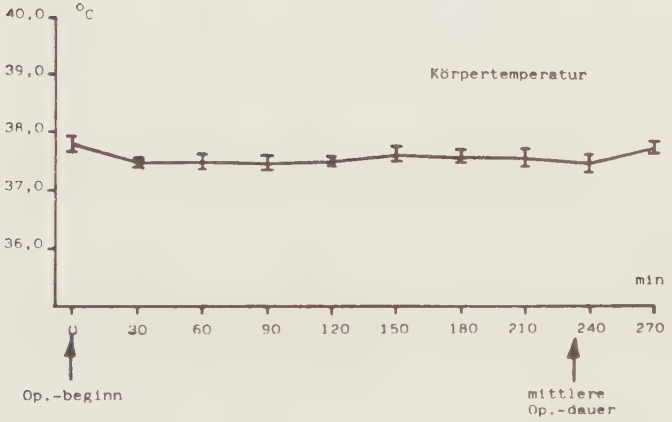


Abb.3: Versuchsreihe A: Körpertemperatur

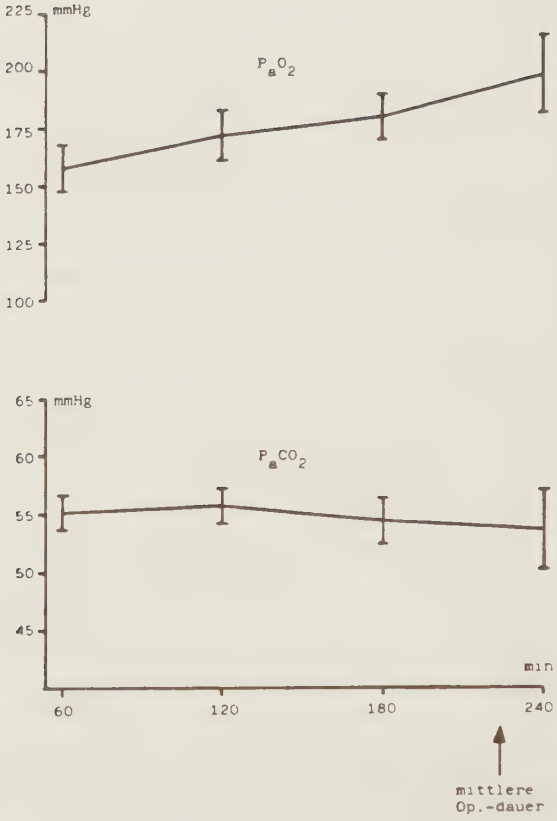


Abb.4: Versuchsreihe A: Arterieller Sauerstoffpartialdruck P_aO_2 und Arterieller Kohlendioxidpartialdruck P_aCO_2

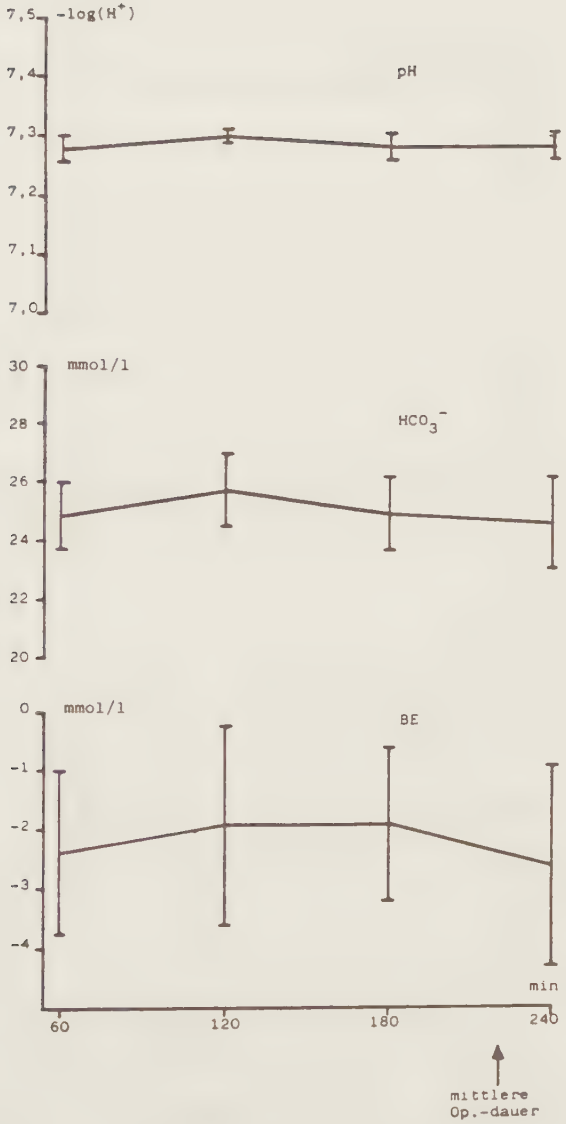


Abb.5: Versuchsreihe A: Arterieller pH, Bikarbonat HCO_3^- und Basenexzess

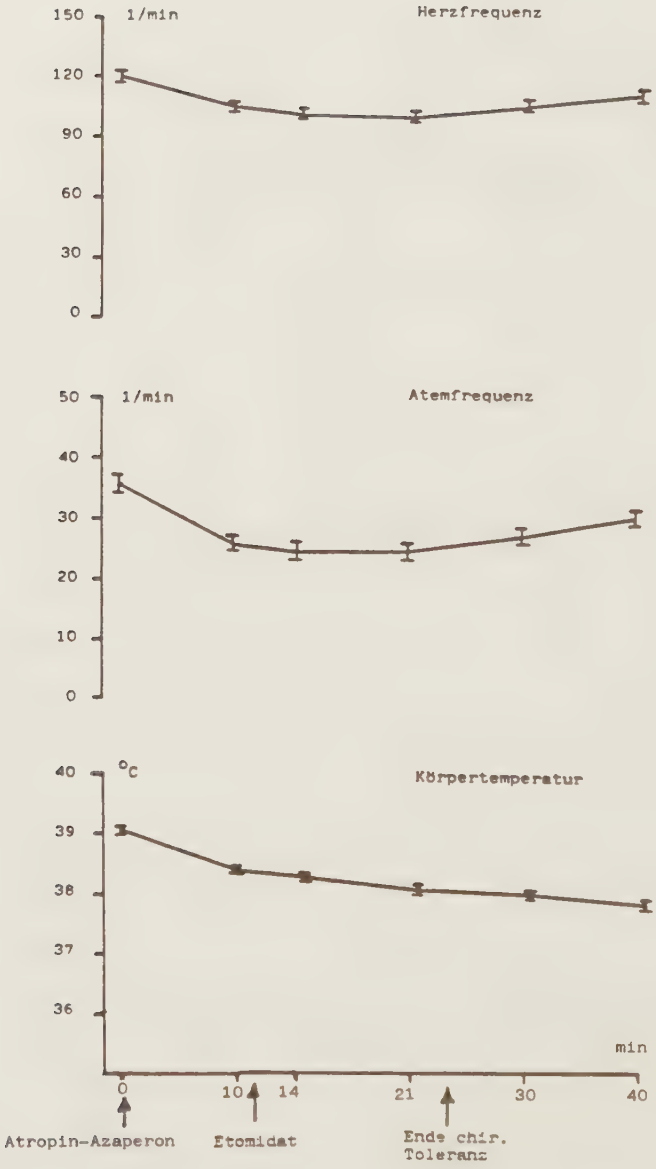


Abb.6: Versuchsreihe B: Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur

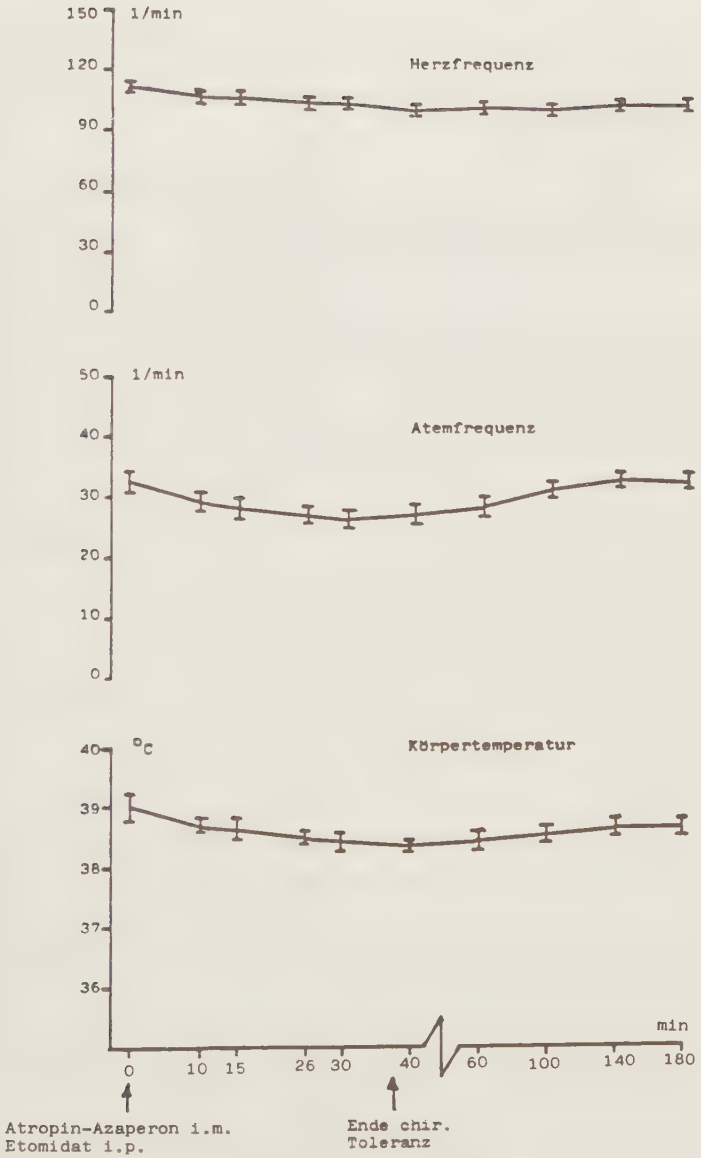


Abb.7: Versuchsreihe C: Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur

5. DISKUSSION

5.1. Versuchsreihe A

Das bei nicht prämedizierten Humanpatienten relativ häufige Auftreten unkoordinierter Muskelbewegungen vor allem während der Etomidat-Applikationsphase (3, 10, 21, 22, 32, 34, 39, 60, 68, 71, 83, 88, 111) konnte beim Schwein nicht beobachtet werden und dürfte durch die Azaperonprämedikation verhindert worden sein. Das Stadium der chirurgischen Toleranz trat nach der Narkoseeinleitung mit Etomidat schnell und exzitationslos ein und ermöglichte ein rasches und leichtes Intubieren der Tiere. Die von Metomidat i.v. bei unvorsichtiger Handhabung häufig verursachten Atemstillstände (14, 19, 20) sind bei Etomidat nicht beobachtet worden.

Die in der Literatur beschriebene Gefäßverträglichkeit von Etomidat (35, 74, 115) kann bestätigt werden. Im Gegensatz zu Metomidat konnten bei der Injektion keinerlei Schmerzreaktionen oder Gefäßschäden in Form später auftretender Thrombophlebitiden oder Teilnekrosen am Ohr beobachtet werden.

Die chirurgische Toleranz kann durch Dauerinfusion individuell nach Wirkung aufrechterhalten und beliebig verlängert werden. Auf Grund der schnellen Metabolisierung von Etomidat (38, 53, 109) besteht also eine gewisse Steuerbarkeit der Narkose, wie sie bisher für Injektionsanästhesien beim Schwein nicht bekannt war.

Das scheinbare Fehlen der analgetischen Wirkkomponente (10, 111) wurde durch die Kombination mit Lachgas als starkem Analgetikum in hervorragender Weise egalisiert. Das Auftreten von "Abwehrbewegungen" bei der Elektrokoagulation scheint die Folge direkter Stimulation nervalen Gewebes zu sein. Bei

äußerst schmerzhaften Phasen während des chirurgischen Eingriffes konnte, wie von KAY (71) beschrieben, die Analgesie durch kurzfristige Erhöhung der Etomidattropfgeschwindigkeit verstärkt werden. Dies kann sich aber negativ auf die Aufwachphase auswirken. Bei Wunsch für schnell eintretende Analgesie oder bei stark schmerzhaften Phasen hat es sich daher bewährt, bei gleichbleibender Etomidattropfgeschwindigkeit einen Ketaminbolus von 0,2 - 0,4 mg/kg KGW i.v. zu verabreichen (29). Zu diesen Bedingungen ermöglicht auch eine Etomidatinfusionsnarkose ohne Lachgasinhalation für Eingriffe von längerer Narkosedauer eine belastbare chirurgische Toleranz (2,30).
Die Aufwachzeit schwankt in Abhängigkeit der Dauer des Eingriffes und damit der applizierten Etomidatmenge sehr stark. Die Ursache hierfür liegt nicht in einer pharmakologischen Eigenschaft von Etomidat, sondern ist in der Art der Dosierung zu suchen. So können trotz kurzer Halbwertszeit Kumulationseffekte bei Dauerinfusion nicht ausgeschlossen werden, die zu unerwünscht langen Nachschlafzeiten in der Aufwachperiode führen (52, 99). SCHÜTTLER und Mitarbeiter (99) berichten,daß eine Infusion mit einer einzigen konstanten Infusionsrate bis zur Dauer von ca. 3 1/2 Halbwertszeiten, bei einer biologischen Halbwertszeit von 70 Minuten, infolge stetig steigender Plasmaspiegel zur Kumulation führt. Die Ursache könnte in einer möglichen Sättigung der Leberesterasen liegen, da Etomidat hauptsächlich in der Leber über eine kapazitätsbegrenzte Esterhydrolyse metabolisiert wird (53). Die Feststellung einer größeren Menge nicht metabolisierten Etomidats in der Leber bei höherer Dosis könnte dies belegen (53).
Eine Möglichkeit, die Kumulation zu verringern, besteht in einer Reduktion der Infusionsrate (96). Die Gefahr der Unterschreitung des die chirurgische Toleranz erhaltenden

Etomidatspiegels wird durch die gleichzeitige N_2O-Inhalation abgedämpft.
So stellt sich hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit sowie der Aufwachzeit das angewandte Applikationsmodell als durchführbarer Kompromiß dar. Das entscheidende Problem des gewählten Infusionsmodells liegt in der initialen Schnellinfusion zur Überbrückung des Abklingens der einleitenden injizierten Boluswirkung. Sie führt zwar wieder zu einem raschen Einsetzen der hypnotischen Wirkung, bedingt aber andererseits bei anschließend konstanter Infusionsrate einen kumulativen Effekt. Dies kann vermieden werden, indem die Infusionsrate im weiteren Verlauf individuell nach Wirkung um einen oder mehrere Schritte reduziert wird (92). Als empirisches Maß für die optimale Dosisreduktion kann das Niveau der subjektiven Auslösbarkeit des Nasenscheidewandreflexes herangezogen werden, dessen Dämpfung bei gerade noch möglicher Auslösbarkeit eine gute Toleranz im Operationsgebiet erwarten läßt. Die Variierbarkeit der Tropfgeschwindigkeit erhöht zudem die Sicherheitsbreite (65,67).
Die ansteigende Atemfrequenz 60 Minuten nach Infusionsbeginn wird von einer stark erhöhten arteriellen O_2-Spannung sowie erhöhten arteriellen CO_2-Spannung begleitet, wobei der erhöhte P_aO_2, teilweise verursacht durch die 33 %-ige O_2-Inhalation, eine gute O_2-Sättigung des Hämoglobins erwarten läßt. Der erhöhte P_aCO_2 sowie der leicht erniedrigte pH sprechen dem entgegen und lassen vermuten, daß infolge des Bohreffektes das O_2-Bindungsvermögen abnimmt. Dieser Vorgang ist von Vorteil, da er die O_2-Abgabe des Hämoglobins erleichtert (95). Die dann absinkende Atemfrequenz bei etwa konstant erhöhtem P_aCO_2 und konstant ansteigendem P_aO_2 bestätigen diese Vermutung.
Der bei normalem BE erniedrigte pH sowie ein Bikarbonat

in mittleren Bereichen sind Anzeichen einer leichten respiratorischen Azidose, die über Bereitstellung körpereigenen Bikarbonats kompensiert wird.
Die Atemfrequenz erreicht gegen Ende des Eingriffes Ausgangswerte, während der P_aO_2 als Folge der reinen O_2-Inhalation (zur Verhinderung der Diffusionshypoxie als Folge der sturzflutartigen Lachgaselimination) stark erhöht ist und eine annähernd 100 %-ige O_2-Spannung des Hämoglobin erwarten läßt.
Die Stoffwechselsituation gegen Operationsende ist noch weiterhin vom Status einer leichten Azidose gekennzeichnet. Der erniedrigte pH kann mit bilanzierten Gaben von $NaHCO_3$ kompensiert werden. Die Ursache genannter Veränderungen dürfte eher in der langen Operationsdauer als in der Art der Narkose zu suchen sein.

Das kontinuierliche Ansteigen der Herzfrequenz wird vom kontinuierlichen und synchronen Sinken sowohl des systolischen als auch diastolischen Druckes bei etwa gleichbleibender systolisch-diastolischen Amplitude begleitet und muß als Kompensationsreaktion auf den fallenden Druck gesehen werden. Maßgebend für diese Veränderungen sind vor allem jene operationstechnischen Erfordernisse, die eine temporäre Abklemmung größerer Gefäße im Abdomenbereich notwendig machten. Anzuführen sind hier die Operationen Leberischämie sowie Hemihepatektomie (Tab.1a, 1b).

Die niedrige Körpertemperatur ist auf Azaperon zurückzuführen (12, 73, 77) und wird während der gesamten Narkosedauer annähernd konstant niedrig gehalten.

5.2. Versuchsreihe B

Die bei 9 Tieren auftretenden Abwehrbewegungen zu Beginn der intravenösen Etomidatinjektion sind nicht als Schmerzreaktion auf Grund einer Unverträglichkeit von Etomidat zu deuten (35, 74, 115). Sie könnten einerseits Anzeichen eines schnell durchlaufenen Exzitationsstadiums sein, andererseits könnten sie auch Reaktionen auf Grund einer Intimareizung durch den Injektionsdruck darstellen. Möglicherweise sind sie auch die Folge einer ungenügenden Sedation bzw. erhöhten Sensibilität in der cranialen Körperhälfte infolge der Prämedikation (87). Unter Praxisbedingungen erschweren sie die i.v.-Applikation von Etomidat über eine Kanüle.

Die chirurgische Toleranz tritt unverzüglich und ohne Exzitationen ein und ist mit einer mittleren Dauer von 11,75 Minuten gegenüber der herkömmlichen Anästhesiemethode mit Azaperon und Metomidat von 45 - 60 Minuten Dauer (14, 20, 63, 102) wesentlich kürzer. Diese kurze Toleranzzeit erfordert ein rasches Vorgehen und macht die Durchführung längerer Operationen ohne Nachinjektion unmöglich. Der Nasenscheidewandreflex besitzt eine enge Beziehung zur Narkosetiefe, sein Erlöschen ist jedoch im Gegensatz zu Metomidat (102) nicht Voraussetzung für eine Operationsfähigkeit. Bereits ein schwer auslösbarer Nasenscheidewandreflex läßt eine gute Toleranz im Operationsgebiet erwarten.

Die Qualität der Narkose in Bezug auf die Analgesie ist in der Gesamtheit als gut zu bezeichnen. Die relativ häufig auftretenden geringgradigen Abwehrbewegungen störten den Ablauf der Operation nicht, ebenso erforderten die kurzfristigen starken Abwehrbewegungen beim Zug am Samenstrang keine zusätzliche Fixation. Die Tiere sind bei gedämpftem

Nasenscheidewandreflex stets gut operabel.
Auf Grund der schnellen Metabolisierung von Etomidat (38, 52, 53, 75) ist die Aufwachzeit nach einmaliger i.v. Applikation mit durchschnittlich 30,8 Minuten relativ kurz. Das häufige Liegen und die leichte Benommenheit nach der Aufwachphase können dem Azaperon zugeordnet werden, das einen Nachschlaf bis zu einer Dauer von 6 Stunden verursachen kann (73).
Das Muskelzittern in der Aufwachphase kann als Kältezittern interpretiert werden, eine neurale Ursache ist jedoch nicht ausschließbar. So könnte eine Enthemmung unkoordinierter Hirnstammaktivität infolge Etomidat (3, 21) in zeitlicher Übereinstimmung mit dem Abklingen der sedativen Azaperonwirkung (73) für das Muskelzittern verantwortlich sein. Ebenso wäre das Auftreten des Muskeltremors als Folge einer abklingenden Hyperpolarisation der Motoneuronen denkbar (31, 54).
Die Abnahme der Herzfrequenz geht in erster Linie von Azaperon aus (50,102) und ist seiner negativ inotropen Herzwirkung (43) zuzuschreiben. Gegen Ende der chirurgischen Toleranz steigt die Herzfrequenz wieder an und erreicht 30 Minuten nach der Etomidatinjektion annähernd den Ausgangswert. Das Absinken der Herzfrequenz bedeutet für gesunde Tiere in keiner Weise eine Kardiopression, da sich das Herzminutenvolumen nicht verändert und das Schlagvolumen als Kompensation leicht ansteigt (29, 45).

Die signifikante Erniedrigung der Atemfrequenz wird von Azaperon eingeleitet und von Etomidat nur noch gering beeinflußt. Da es gleichzeitig zu einer Atemvertiefung kommt, sind schwerwiegende Beeinträchtigungen der pulmonalen Ventilation nicht zu befürchten, von Atemdepression kann nicht gesprochen werden (29, 45). Der kostale Atmungstyp ist für hängend fixierte Tiere als normal zu bezeichnen.

Der Temperaturabfall wird von Azaperon verursacht und ist aus der Literatur bekannt (12, 73, 77).

Das Fehlen von Narkosekomplikationen bescheinigt die große Sicherheitsbreite von Etomidat (67, 68).

Das bei einigen Tieren einen Tag nach der Operation vorzufindende ruhige Verhalten sowie die eingeschränkte Futteraufnahme sind als Schmerzreaktion infolge des chirurgischen Eingriffes zu interpretieren und stehen wahrscheinlich mit der Narkose in keinem ursächlichen Zusammenhang.

Thrombophlebitiden der Ohrrandvenen, wie bei der i.v.-Applikation von Metomidat infolge seiner lokal stark reizenden Wirkung bekannt (29, 102), konnten auch bei der i.v. -Applikation von Etomidat nicht beobachtet werden.

5.3. Versuchsreihe C

5 - 10 Minuten nach der Etomidatinjektion erreichen die Tiere eine Narkosetiefe, die es erlaubt, sie ohne Gegenwehr in Operationslagerung zu fixieren. Im Mittel ab der 12. Minute haben sie bei schwer auslösbarem Nasenscheidewandreflex ein operationstüchtiges Toleranzstadium erreicht. Die Zeit für das Erreichen der chirurgischen Toleranz entspricht in etwa der der Kombinationsanästhesie Azaperon i.m. - Metomidat i.p., die Dauer der chirurgischen Toleranz unter Etomidat von durchschnittlich 26 Minuten ist um ca. 1/2 Stunde kürzer (17, 19, 102, 110).

Nach durchschnittlich 117 Minuten konnten die Tiere wieder stehen, die Aufwachphase ist gegenüber Azaperon-Metomidat im Mittel um 1 Stunde verkürzt (17, 19, 101).
Die Ursache des zum Vergleich mit Versuchsreihe B stark verzögerten Eintritts der chirurgischen Toleranz ist in

der langsamen Anflutungszeit des intraperitoneal verabreichten Etomidats zu suchen. Da Etomidat auf Grund seiner schnellen Metabolisierungsrate bereits während der Resorption schon wieder abgebaut wird (38,53), ist es für das Erreichen eines hypnotischen Wirkspiegels erforderlich, im Vergleich zur intravenösen Dosis mehr an Etomidat intraperitoneal zu verabreichen. Die Erhöhung der Etomidatdosis führt zu einer Verlängerung der chirurgischen Toleranz sowie der Nachschlafzeit (21, 70). Auf Grund der bei intraperitonealer Applikation vorherrschenden hohen Plasmaspiegel kann es infolge einer Absättigung der zur Metabolisierung von Etomidat maßgebenden Leberesterasenkapazität zu einem kumulativen Effekt kommen (53, 99). Neben der verzögerten Anflutungszeit könnte dies die Ursache für die Verlängerung der chirurgischen Toleranz sowie der Nachschlafzeit sein. Die Verlängerung der chirurgischen Toleranz ermöglicht nun auch Eingriffe von längerer Dauer, wie z.B. Operation von Samenstrangabszessen oder -fisteln sowie ruhigeres operatives Vorgehen.

Die Qualität der Narkose ist als gut einzustufen und zeigt sich auch bei schmerzhaften Eingriffen, wie z.B. beim stumpfen Freipräparieren eines Fistelgrundes, als belastbar.

Der zu Beginn der Aufwachphase auftretende Muskeltremor bringt für das erwachende Tier keine Nachteile mit sich, tritt aber im Vergleich zu Versuchsreihe B bei 25 % der Tiere deutlicher auf. Dies kann ebenso mit der höheren Substratmenge von Etomidat in Zusammenhang gebracht werden. Der Muskeltremor kann als Kältezittern interpretiert werden und ist auch bei der i.p.-Applikation von Metomidat zu beobachten (110).
Die Herzfrequenz verhält sich im Vergleich zur i.v.-Applikation von Etomidat wesentlich stabiler. Der Grund dafür dürfte in der simultanen Applikation von Azaperon i.m.

und Etomidat i.p. liegen, bei der eine trotz Atropinprämedikation sympathikusdämpfende Wirkung des Azaperon aufgehoben erscheint. Nach HEBESTEDT (45) kommt es allerdings zu einer vorübergehenden Verminderung der Herzförderleistung bei gleichbleibendem peripherem Widerstand. Die beobachtete temporäre Hautrötung als Anzeichen einer Vasodilatation der Hautgefäße schlägt sich offenbar nicht in einer allgemeinen peripheren Widerstandserhöhung nieder. Gegen Ende der chirurgischen Toleranz hat sich die Vasodilatation wieder normalisiert.
Die Atemfrequenzerniedrigung ist nur unwesentlich geringer als bei Versuchsreihe B und wird teilweise von einer Atemvertiefung begleitet. Die klinischen Anzeichen einer Atemdepression wie Cyanose oder blasse Schleimhäute konnten jedoch nicht beobachtet werden, obwohl über einen leichten P_aO_2-Abfall und kurzfristige Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes unter Laborbedingungen ohne operativer Belastung berichtet wird (29, 45). Die leichte respiratorische Azidose äußert sich klinisch nicht und kann offensichtlich zu Beginn der Aufwachphase kompensiert werden.

Das Absinken der Körpertemperatur ist mit 0,7 °C sowohl gegenüber der Versuchsreihe B als auch gegenüber Azaperon-Metomidat (91, 110) wesentlich geringer und dürfte somit trotz der längeren Narkosedauer noch weniger Nachteile vermuten lassen. Bei hohen Umgebungstemperaturen oder schweren Tieren ist die durch Azaperon bedingte Temperatursenkung geringer (87). Da bei Versuchsreihe C das durchschnittliche Körpergewicht mit 24,5 $\pm$ 6,8 kg über dem von Versuchsreihe B (21,5 $\pm$ 5,8 kg) lag, könnte die relativ geringere Körperoberfläche der Tiere aus Versuchsreihe C bei etwa gleicher Umgebungstemperatur von 19,2 °C bzw. 18,5 °C für die geringere Beeinflußung der Wärmeregulation den Ausschlag geben.
Die unter Metomidat auftretenden Komplikationen (19, 91, 110) treten unter Etomidat nicht auf. Der Nachteil der

fehlenden Steuerbarkeit einer Narkose bei intraperitonealer Applikation setzt die Verwendung einer Substanz mit großer therapeutischer Breite voraus. Etomidat scheint diese Anforderung zu erfüllen.
Das Befinden der Tiere am Tag nach der Operation ist als gut zu bezeichnen und unterscheidet sich nicht von Versuchsreihe B.

6. SCHLUSSBETRACHTUNG

Etomidat eignet sich nach Prämedikation mit Atropin und Azaperon in hervorragender Weise zur Einleitung von Langzeitnarkosen in der experimentellen Chirurgie. Als Dauertropfinfusion ermöglicht es alleine (2, 29, 30) oder in Verbindung mit Lachgas-Sauerstoff-Inhalation im Verhältnis 2 : 1 eine den experimentell-chirurgischen Eingriffen angepaßte Ruhigstellung und Analgesie. Die Anästhesiezeit kann der Dauer des Eingriffes angepaßt werden (21). Die Nebenwirkungen auf vitale Parameter sind bekannt (29, 45) und als äußerst gering einzustufen. Die Gefahr einer malignen Hyperthermie, wie unter Halothan bekannt (36), konnte nicht beobachtet werden. Etomidat scheint den bisher bekannten Narkoseformen für länger dauernde Eingriffe (6, 28) in der experimentellen Chirurgie überlegen zu sein, zumal auch Todesfälle, die auf die Anästhesiemethode zurückzuführen sind, nicht auftraten.
Unter Praxisverhältnissen ist die Kombinationsanästhesie Azaperon-Etomidat bei Läuferschweinen, die den größten Teil der chirurgisch zu versorgenden Patienten darstellen, gut anwendbar. Kreislauf und Atmung unterliegen nur mäßig reversiblen Veränderungen. Da unter Praxisbedingungen das Körpergewicht häufig nur durch Schätzung ermittelt wird (82), kann eine Überdosierung nur bei großer therapeutischer Breite vermieden werden. Das ultrakurzwirkende Hypnotikum Etomidat empfiehlt sich hierfür auf Grund seiner großen Sicherheitsbreite und geringen Toxizität (5, 7, 64, 68, 69). Gegenüber der bisher für das Schwein am geeignetsten gehaltenen Kombinationsanästhesie Azaperon-Metomidat (107) bringt die Azaperon-Etomidat-Narkose den Vorteil einer verkürzten Narkosedauer sowie eine geringere Kreislauf- und Atembelastung mit sich. Der langsam anflutenden Kombination von Azaperon i.m

mit simultaner intraperitonealer Etomidatinjektion ist für die vornehmlich beim Läuferschwein durchzuführenden Operationen der Vorzug zu geben, da die relativ kurze Dauer der chirurgischen Toleranz bei der intravenösen Etomidatapplikation ein rasches Vorgehen erfordert und für den ungeübten Operateur oder bei unvorhersehbaren Komplikationen ohne Nachinjektion als zu kurz erscheint. Den kurz- und mittellang wirkenden Barbituraten (18, 100, 102) ist jedoch die intravenöse Etomidatanwendung in jeder Hinsicht überlegen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über klinische Erfahrungen mit der Azaperon-Etomidat-Narkose beim Läuferschwein in der experimentellen Chirurgie und unter Praxisverhältnissen berichtet.
In der experimentellen Chirurgie wurden die Schweine mit 0,02 mg/kg KGW Atropin i.m. und 2,0 mg/kg KGW Azaperon i.m. prämediziert. Zehn Minuten später wurde die Narkose mit 1,2 mg/kg KGW Etomidat R 16659 i.v. eingeleitet.
Die Narkose wurde durch Inhalation mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2 : 1 und Etomidatinfusion (500 mg Etomidat R 16660 in 500 ml 5 %-iger Glucoselösung) aufrechterhalten. Während der Zeit der Etomidatinfusion wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, die Blutgase und der Säure-Basenhaushalt überwacht.

In der Praxis wurde Etomidat nach einer Atropin-Azaperon-Prämedikation in zwei verschiedenen Applikationsarten geprüft: 1,2 mg/kg KGW Etomidat R 16659 i.v. und 16,5 mg/kg KGW Etomidat R 16660 i.p.
Die Ergebnisse stellen sich hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit wie folgt dar:

1. Die Narkosemethode empfiehlt sich in der experimentellen Chirurgie bei verschiedenen Operationen als Einleitungs- und Langzeitanästhesie und scheint anderen, bisher verwendeten Methoden zur Langzeitnarkose über mehrere Stunden, überlegen.
2. Im Vergleich zu anderen Narkosemethoden beim Schwein sind die Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf gering.
3. Das angewandte Infusionsmodell kann empfohlen werden und zeigt bei einem Verbrauch von 2,6 mg Etomidat pro kg KGW und Stunde in Kombination mit N_2O/O_2-Inhalation nur geringe Kumulation.

4. Die Analgesie- und Toleranzbreite gestatten bei den üblichen Operationen an Läuferschweinen in der Praxis eine gute Anwendbarkeit, auf Grund der längeren Toleranz empfiehlt sich jedoch die i.p.-Applikation von Etomidat.
5. Eine wesentlich verkürzte Nachschlafzeit vermindert ein Narkoserisiko.
6. In den drei Versuchsreihen traten keine Todesfälle auf, die auf die Anästhesiemethode zurückzuführen sind.
7. Nebenwirkungen, wie Exzitationen, entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle oder Erbrechen, werden nicht beobachtet.

8. SUMMARY

Clinical Experiences with the Azaperone-Etomidate-Anaesthesia in Feeder Pigs in the Experimental Surgery and in Practice.

This paper reports on clinical experiences with the Azaperone-Etomidate-Anaesthesia in feeder pigs in the experimental surgery and in practice.
In the experimental surgery pigs were premedicated with 0,02 mg Atropine and 2,0 mg Azaperone i.m. per kg bodyweight. Ten minutes later narcosis was induced with the intravenous application of 1,2 mg Etomidate R 16659 per kg bodyweight. The anaesthesia was continued by inhalation of nitrous-oxide and oxygen in a 2 : 1 ratio and infusion of Etomidate (500 mg Etomidate R 16660 solved in 500 ml 5 % Glucose). During the Etomidate-infusion blood pressure, heart rate, respiratory rate, bloodgases and acid balance were controlled.
In practice Etomidate was tested after Atropine-Azaperone-Premedication in two varied applications: 1,2 mg Etomidate R 16659 i.v. per kg bodyweight and 16,5 mg Etomidate R 16660 i.p. per kg bodyweight.
Clinical implications of the results:

1. This method of anaesthesia can be recommended for induction- and longterm anaesthesia in the experimental surgery by several operations and seems to be better than other methods used till now for prolonged sleep over some hours.
2. In comparison with other methods of anaesthesia in the pig it caused only minimal side effects on the respiratory and cardiovascular system.
3. The used model of infusion can be recommended and

shows only minimal cumulation in a dose of 2,6 mg Etomidate R 16660 per kg bodyweight and hour in combination with N_2O/O_2-inhalation.

4. The degree of analgesia and surgical tolerance ensures this anaesthesia a good use for usual operations in feeder pigs in practice; however, because of its longer time of effect, the i.p.-application of Etomidate is recommended.
5. The post analgesic sleep is considerably shorter and diminishs the risk of narcosis.
6. In the three series of tests there is no mortality caused by the anaesthetic drugs.
7. Side effects like excitations, inflammations on injection area or vomiting can not be observed.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1 Ambre J.J., M.J. van Hamme, M.M. Ghoneim, E.G. Gross:
Pharmacokinetics of Etomidate, a new intravenous Anaesthetic.
Federation Proceedings 36, 997 (1977)

2 Ascherl R., W. Erhardt, P. Zinner, M. Kirchgessner, G. Blümel:
Reentrantkanülierung des Ileums zur quantitativen und qualitativen Messung von Dünndarmpassagen im Langzeitversuch.
in Vorbereitung

3 Baiker-Heberlein M., P. Kenins, H. Kikillus, H.-M. Meinck, E.D. Schomburg:
Investigations on the Site of the Central Nervous Action of the Short-Acting Hypnotic Agent R-(+)-Ethyl-1-(α-Methyl-Benzyl)-Imidazole-5-Carboxylate (Etomidate) in Cats.
Anaesthesist 28, 74-78 (1979)

4 Becker M.:
Die Narkose beim Schwein in der experimentellen Chirurgie.
J.P.V.S. 3. Congress L 22 (1974)

5 Becker M., R. Beglinger:
Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktionen nach Neuroleptika- und Narkosemittelapplikation beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87, 165-170 (1974)

6 Biver A., N. Jacquet, M.C. Moor, M. Lamy:
Combined Azaperone and Metomidate Anaesthesia in Liver Transplantation in the Pig.
Eur. surg. Res. 8, 81-88 (1975)

7 Bollwahn W., A.S. Hazem:
Schnittentbindung der Sau unter flacher Allgemeinnarkose (Stresnil-Hypnodil-Kombination) und Rückenmark-Anaesthesie.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, 281-284 (1975)

8 Borchert K., G. Lange, K. Engel:
Anaesthesieprobleme bei experimentellen Eingriffen an Schweinen.
Z. Exper. Chirurg. 7, 355-359 (1974)

9 Brenner K.-V., J. Schneider, H.Gürtler:
Einfluß der Narkose auf die Parameter des Säure-Basenstatus beim Schwein.
Mh. Vet.-Med. 32, 379-384 (1977)

10 Brückner J.B., J.W. Gethmann, D. Patscke, J. Tarnow, A. Weymar:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist 23, 322-330 (1974)

11 Buntenkötter S.:
Elektrokardiographische Befunde bei Jungschweinen während der Narkoseprämedikation mit Atropin/Azaperon in alternierter Applikationsfolge.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83, 207-211 (1976)

12 Buntenkötter S.:
Anästhesiologische Untersuchungen an Jungschweinen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 86, 409-415 (1979)

13 Buschmann G.:
Über den Verlauf und den Ausgang von Routineoperationen an Schweinen in der Klinik.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 229-260 (1972)

14 Callear J.F.F., J.F.E. van Gestel:
An Analysis of the Results of Field Experiments in Pigs in the U.K. and Eire with the Combination-Anaesthetic Azaperone and Metomidate.
Vet. Rec. 92, 284-287 (1973)

15 Clarke K.W.:
Effect of Azaperone on the Blood Pressure and Pulmonary Ventilation in Pigs.
Vet. Rec. 85, 649-651 (1969)

16 Colvin M.P., T.M. Savege, P.E. Newland, E.J.M. Weaver, A.F. Waters, J.M. Brookes, R. Inniss:
Cardiorespiratory Changes Following Induction of Anaesthesia with Etomidate in Patients with Cardiac Disease.
Br. J. Anaesth. 51, 551-556 (1979)

17 Cox J.E.:
Immobilization and Anaesthesia of the Pig.
Vet. Rec. 92, 143-147 (1973)

18 Dietz O., F. Schaetz, H. Schleiter, R. Teuscher:
Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren.
Enke Verlag Stuttgart, 3. Auflage (1981)

19 Dimigen J., J. Reetz:
Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypnotikum Metomidat.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 470- 473 (1970)

20 Dimigen J.:
Die Anaesthesie mit der Kombination Metomidat/Azaperon

anläßlich der Eberkastration.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 102-106 (1972)

21 Doenicke A., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L. Kalmar, J. Killian, H. Bezecny:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate,einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum.
Anaesthesist 22, 357-366 (1973)

22 Doenicke A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bezecny, G. Uhlig, L. Kalmar, B. Praetorius, G. Mann:
Histamine Release after Intravenous Application of Short-Acting Hypnotics.
Br. J. Anaesth. 45, 1097-1104 (1973)

23 Doenicke A., E. Wagner, K.H. Beetz:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Propanidid,Etomidate u. Methohexital).
Anaesthesist 22, 353-356 (1973)

24 Doenicke A., D.Gabanyi, H. Lemce, M.Schürk-Bulich:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach 3 kurzwirkenden i.v. Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23, 108-115 (1974)

25 Doenicke A., W. Spiess, L. Kalmar, B. Grote:
Klinische Erfahrungen mit Etomidate bei diagnostischen Untersuchungen und kurzen Operationen.
in "Probleme der intravenösen Anästhesie"
6. NLA-Symposium Bremen, 307-314 (1974)

26 Engelhardt W.v.:
Untersuchungen am Schwein über die Systolen- u.Diastolendauer des Herzens u. über den Blutdruck in der Ruhe u. während der Erholung nach körperlicher Belastung.
Zbl. Vet. Med. A 10, 39-50 (1962)

27 Erhardt W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk, G. Blümel:
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.
Anaesthesist 27, 228-233 (1978)

28 Erhardt W., I. Wriedt-Lübbe, M.-L. Schmeller, G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Anaesthesist 28, 359-367 (1979)

29 Erhardt W., M. Hebestedt, H. Rechl, V. Riedl, J. Bachmeier, W. Bollwahn, H. Schebitz, G. Blümel:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R 1929) i.m. und Etomidat (R 16659, R 16660) i.v.
Tierärztl. Umschau 38, 463-468 (1983)

30 Erhardt W., R. Ascherl, J. Schwarzenbeck, F. Loster, M. Kirchgessner, G. Blümel:
Reentrantcanulation of pancreatic and bile duct for qualitative and quantitative longterm measurements in conscious state.
in Vorbereitung

31 Evans R.H., R.G. Hill:
The GABA-mimetic action of etomidate.
Proceedings of the B.P.S. 7.-9. Sept. 1977

32 Famewo C.E., C.O. Odugbesan:
Further experience with Etomidate.
Canad. Anaesth. Soc. J. 25, 130-132 (1978)

33 Famewo C.E., C.O. Odugbesan, O.O. Osuntokun:
Effect of etomidate on intra-ocular pressure.
Canad. Anaesth. Soc. J. 26, 712 (1979)

34 Fragen R.J., N. Caldwell, E.A. Brunner:
Clinical Use of Etomidate for Anaesthesia Induction: A Preliminary Report.
Anaesth. Analg. 55, 730-733 (1976)

35 Fragen R.J., N. Caldwell:
Comparison of a New Formulation of Etomidate with Thiopental - Side Effects and Awakening Times.
Anaesthesiology 50, 242-244 (1979)

36 Fritsch R.:
Die Anaesthesie beim Versuchstier.
aus Frey R.:
Lehrbuch der Anaesthesiologie,Reanimation und Intensivtherapie
Springer-Verlag, 3. Auflage, 835-842 (1972)

37 Garthoff B.:
Untersuchungen über den Säure-Basenhaushalt und Blutgase beim Schwein unter Narkose und definierter elektrischer Belastung.
Vet. Med. Diss. Hannover 1975

38 Ghoneim M.M., M.J. van Hamme:
Hydrolysis of Etomidate.
Anaesthesiology 50, 227-229 (1979)

39 Gooding J.M., G. Corssen:
Etomidate: An Ultrashort-Acting Nonbarbiturate Agent for Anesthesia Induction.
Anesth. Analg. 55, 286-289 (1976)

40 Gooding J.M., G. Corssen:
Effect of Etomidate on the Cardiovascular System.
Anesth. Analg. 56, 717-719 (1977)

41 Gooding J.M., J.T. Weng, R.A. Smith, G.T. Berninger, R.R. Kirby:
Cardiovascular and Pulmonary Responses following Etomidate Induction of Anaesthesia in Patients with Demonstrated Cardiac Disease.
Anesth. Analg. 58,40-41 (1978)

42 Hamp W.:
Die Droperidol-Carfentanyl-Etomidate-Narkose beim Hund.
Vet. Med. Diss. München 1981

43 Hapke H.-J., E. Prigge:
Herz- und Kreislaufwirkungen von Azaperon (Stresnil).
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 500-504 (1972)

44 Hebestedt A.:
Vergleichsuntersuchung verschiedener Anästhesiemethoden bei der Maus.
Vet. Med. Diss. München 1982

45 Hebestedt M.:
Die Anästhesie beim Schwein unter Azaperon und Etomidate.
Vet. Med. Diss. München 1983

46 Heine H., F. Tschirkov, D. Manz:
Über Beziehungen zwischen Herzmorphologie,Coronargefäßtyp und Herzanfälligkeit bei Säugetieren.
Klin. Wochenschr. 51, 191-197 (1973)

47 Hempelmann G., W. Hempelmann, S. Piepenbrock, W. Oster, G. Karliczek:
Die Beeinflußung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten.
Anaesthesist 23, 423-429 (1974)

48 Hempelmann G., W. Seitz, S. Piepenbrock:
Kombination von Etomidate und Fentanyl.
Anaesthesist 26,231-238 (1977)

49 Hende C. van den, E. Muylle, W. Oyaert:
Oxygen Utilisation and Metabolic Acidosis after Exercise in Pigs.
Zbl. Vet. Med. 17, 167-173 (1970)

50 Hertrampf B.:
Beeinflußung der Belastungsreaktion des Schweines durch Carazolol (Suacron) und der Kombination Carazolol (Suacron)-Azaperon (Stresnil).
Prakt. Tierarzt 4, 340-345 (1983)

51 Heykants J., J. Symoens, R. Marsboom:
On the Distribution and Metabolism of Azaperone (R 1929) in the Rat and Pig.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1357-1358 (1971)

52 Heykants J., J. Brugmans, A. Doenicke:
On the pharmacokinetics of etomidate (R 26490) in human volunteers: Plasma levels, metabolism and excretion.
Janssen Research Products Information (1973)

53 Heykants J.J.P., W.E.G. Meuldermans, L.J.M. Michiels, P.J. Lewi, P.A.J. Janssen:
Distribution, Metabolism and Excretion of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug,in the Rat. Comparative Study of R-(+) and S-(-)-Etomidate.
Arch. int. Pharmacodyn. 216, 113-129 (1975)

54 Hill R.G., P.V. Taberner:
Some neuropharmacological properties of the new non-barbiturate hypnotic etomidate.
Br. J. Pharmacol. 54, 241 (1975)

55 Hillidge C.J., P. Lees, L. Serrano:
Influence of Azaperone and Metomidate on Cardiovascular and Respiratory Functions in the Pony.
Br. vet. J. 131, 50-63 (1975)

56 Hörr H.P.:
Das Schwein als Versuchstier für die Humanmedizin.
Vet. Med. Diss. Hannover 1973

57 Hoffmann P., B. Schockenhoff:
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie.
I. Kreislauf- und blutgasanalytische Untersuchungen in der postnarkotischen Phase.
Anaesthesist 30, 614-618 (1981)

58 Hoffmann P., B. Schockenhoff:
Die Etomidat-Infusions-Anaesthesie.
II. Einfluß auf verschiedene Laborparameter.
Anaesthesist 31, 73-76 (1982)

59 Hoffmann P., B. Schockenhoff:
Die Gabe von Etomidat zur Langzeitsedierung.
Anaesthesist 31, 68-72 (1982)

60 Holdcroft A., M. Morgan, J.G. Whitwam, J. Lumley:
Effect of Dose and Premedication on Induction Complications with Etomidate.
Br. J. Anaesth. 48,199-205 (1976)

61 Hughes R.L., J.E. Mac Kenzie:
An Investigation of the Centrally and Peripherally Mediated Cardiovascular Effects of Etomidate in the Rabbit.
Br. J. Anaesth. 50, 101-108 (1978)

62 Jakubowski H., E. Lang, D. Rohloff, K.H. Dieckmann:
Ein Beitrag zur Narkose des Schweines.
Registrierung der Herzschlagzahlen bei Ebern nach Verabreichung von Eunarcon-CASELLA-RIEDEL, Thiogenal-MERCK, Stresnil-JANSSEN und Hypnodil-JANSSEN.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 21, 414-417 (1971)

63 Jakubowski H.:
Neuroleptanalgesie bei DL-Ebern durch ein Azaperon-Metomidat-Gemisch.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 16, 306-308 (1973)

64 Janssen Research Products Information Service:
Influence of Azaperone, R 1929, and Metomidate, R 7315, or the Azaperone-Metomidate combination on heart rate, respiratory rate, tidal volume and venous blood lactic acid in the young and adult house pig.
Janssen Pharmaceutica Beerse Belgium, Res. No. 13100

65 Janssen Research Products Information Service:
Etomidate Infusion Investigator's Brochure.
Janssen Pharmaceutica Beerse Belgium, Res. No. 21313

66 Janssen Pharmaceutica:
Anaesthetics for Laboratory Animals.
Veterinary Department Laboratory Report (1973)

67 Janssen P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.M. Lenaerts:
Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α-methyl-benzyl)-imidazole-5-carboxylate (R 16659),a Potent, Short - Acting and Relatively Atoxic Intravenous Hypnotic Agent in Rats.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 21, 1234-1243 (1971)

68 Janssen P.A.J., C.J.E. Niemegeers, R.P.H. Marsboom:
Etomidate, a Potent Non-Barbiturate Hypnotic. Intravenous Etomidate in Mice, Rats, Guinea-Pigs, Rabbits and Dogs.
Arch. int. Pharmacodyn.Ther. 214, 1, 92-132 (1975)

69 Jones R.S.:
A Review of Tranquillisation and Sedation in Large Animals.
Vet. Rec. 90, 613-617 (1972)

70 Kay B.:
A Dose-Response Relationship for Etomidate, with Some Observations on Cumulation.
Br. J. Anaesth. 48, 213-216 (1976)

71 Kay B.:
A Clinical Assesment of the Use of Etomidate in Children.
Br. J. Anaesth. 48,207-211 (1976)

72 Kettler D., H. Sonntag, U. Donath, D. Regensburger, H.D. Schenk:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate.
Anaesthesist 23, 116-121 (1974)

73 Lang E.:
Über die Anwendung von Azaperon beim Schwein.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83, 141-143 (1970)

74 Leuschner F.:
Über die Verträglichkeit von Etomidate (R 16659) im Vergleich zu Etomidate PPG an mischrassigen Hunden (unter besonderer Berücksichtigung von lokalen Einflüssen).
Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie Hamburg, unveröffentlicht (1977)

75 Lewi P.J., J.P. Heykants, P.A.J. Janssen:
Intravenous Pharmacokinetic Profile in Rats of Etomidate, a Short-Acting Hypnotic Drug.
Arch. int. Pharmacodyn. 220, 72-85 (1976)

76 Lucke J.N., G.M. Hall, D. Lister:
Anaesthesia of pigs sensitive to malignant hyperthermia.
Vet. Rec. 100, 45-48 (1977)

77 Marsboom R., J. Symoens:
Ervaringen met Azaperone (R 1929) als sedativum bij het varken.
Tijdschr. Dirgeneesk 1, 3-15 (1968)

78 Marsboom R.:
On the pharmacology of Azaperone, a neuroleptic used for the restraint of wild animals.
Acta zool. Antverp. 48, 155-161 (1969)

79 Mc Loughlin J.V.:
Malignant hyperthermia in the pig:Aetiology, therapy and implications.
Vet. Sci. Commun. 1,153-160 (1977)

80 Meyer-Burgdorff C., G. Seidel, J. Wolff:
Histaminfreisetzung durch Narkosemittel.
Anaesthesist 25, 1-5 (1976)

81 Mickwitz G.v.:
Die Kreislaufdiagnostik beim Schwein unter Praxisverhältnissen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 69, 663-667 (1962)

82 Mickwitz G.v., K. Bobeth:
Die Schätzung des Körpergewichtes anhand von Körpermaßen beim Schwein.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 241-244 (1972)

83 Morgan M., J. Lumley, J.G. Whitwam:
Respiratory Effects of Etomidate.
Br. J. Anaesth. 49, 223-236 (1977)

84 Neumann G., W. Erhardt, B. Oberhuber, R. Fritsch, G. Blümel:
A New High Potent and Short-Acting Analgesic Carfentanyl (R 33799) in Combination with the Hypnotic Agent Etomidate (R 26490) as a Method of Anaesthesia in Guinea-Pigs.
Res. Exp. Med. (Berl.) 177, 135-143 (1980)

85 Neundorf R., H. Seidel:
Schweinekrankheiten
F. Enke Verlag Stuttgart (1977)

86 Niemegeers C.:
The Pharmacology of R 1929 (Azaperone).
Unveröffentlicht, Janssen Pharmaceutica (1966)

87 Nienaber J.:
Zur Anwendung von Azaperon in der tierärztlichen Schweinepraxis.
Vet. Med. Diss. Hannover 1972

88 Oji E.O., A. Holdcroft:
The ocular effects of etomidate.
Anaesthesia 34, 245-249 (1979)

89 Orr J.A., M. Manohar, J.A. Will:
Cardiopulmonary Effects of the Combination of Neuroleptic Azaperone and Hypnotic Metomidate in Swine.
AM. J. Vet. Res. 37, 1305-1308 (1976)

90 Pfeifer G., G. Tauberger, J. Schulte am Esch:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anästh. 13, 495-501 (1978)

91 Reetz J.:
Zur Neuroleptanalgesie beim Schwein:Klinische Untersuchungen mit der Kombination Azaperon-Metomidat.
Vet. Med. Diss. Hannover 1970

92 Renemann R.S., A.H.M. Jageneau, R. Xhonneux, P. Laduron:
The cardiovascular pharmacology of etomidate (R 26490), a new,potent and short-acting intravenous hypnotic agent.
Excerpta medica Amsterdam, Series No. 347,152-156 (1974)

93 Rohleder R.:
Untersuchungen über das Verhalten der Herzschlag- und Atemfrequenz, der Rektaltemperatur, der Blutgase, des pH-Wertes sowie der Glukose-, Laktat- und Pyruvatkonzentration bei Göttinger Miniaturschweinen nach Methitural (MERCK) und Azaperon-Metomidat (JANSSEN).
Vet. Med. Diss. Berlin 1976

94 Rollwage H.:
Praxiserfahrungen mit Stresnil und Hypnodil bei veredelten Landschweinen.
Prakt. Tierarzt 1, 12 (1972)

95 Scheunert A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Parey-Verlag Berlin-Hamburg, 6. Auflage (1976)

96 Schockenhoff B., P. Hoffmann, A. Franz:
Therapie des Alkohol-Entzugsdelir mit einem neuen Hypnotikum.
Fortschr. Med. 100. Jg.,Nr. 11, 487-491 (1982)

97 Scholz C.:
Die Anaesthesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490).
Vet. Med. Diss. München 1980

98 Schomburg E.D., M. Baiker-Heberlein:
Neurophysiologische Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des Hypnotikums Etomidate an der Katze.
Anaesthesist 24, 269-272 (1975)

99 Schüttler J., H. Stoeckel, M. Wilms, H. Schwilden, P.M. Lauven:
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Etomidat zur Aufrechterhaltung von Steady-State-Plasmaspiegeln.
Anaesthesist 29, 662-666 (1980)

100 Schulze W., W. Bollwahn:
Die Schmerzausschaltung beim Schwein.
Tierärztl. Umschau 17, 217-223 (1962)

101 Schulze W., J. Schröder, K. Arbeiter:
Die Atemfrequenz beim Schwein.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 70, 620-624 (1963)

102 Schulze W., K. Bickhardt, W. Bollwahn, G.v. Mickwitz, H. Plonait:
Klinik der Schweinekrankheiten.
Schaper Verlag Hannover (1980)

103 Schwilden H., H. Stoeckel, J. Schüttler, P. Lauven:
Vergleich verschiedener empirischer Dosierungsvorschläge für Etomidat-Infusionen anhand pharmakokinetischer Berechnungen.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16, 175-179 (1981)

104 Seiler R.:
Die Kurznarkose beim Hund mit Alfentanyl und Etomidate.
Vet. Med. Diss. München 1982

105 Singbartl G., D. Langrehr, R. Neuhaus:
Kardiodepressive Effekte von Ketamin,Etomidate, Methohexital und Propanidid.
Prakt. Anästh. 11, 397-404 (1976)

106 Symoens J., M. van den Brande:
Prevention and Cure of Aggressiveness in Pigs using the Sedative Azaperone.
Vet. Rec. 85, 64-67 (1969)

107 Symoens J., J. van Gestel:
Klinische Prüfung des Kombinations-Anaesthetikums Azaperon-Metomidat beim Schwein.
Tierärztl. Umschau 28, 562-566 (1973)

108 Tarnow J., J. Passian, D. Patschke, A. Weymar, J.B. Brückner:
Nierendurchblutung unter Etomidate.
Anaesthesist 23, 421-422 (1974)

109 Van Hamme M.J., M.M. Ghoneim, J.J. Ambre:
Pharmacokinetics of Etomidate, a New Intravenous Anesthetic.
Anesthesiology 49, 274-277 (1978)

110 Vogelsang H.G.:
Praxisversuche zur Neuroleptanalgesie beim Schwein mit Azaperon und Metomidat.
Vet. Med. Diss. Hannover 1970

111 Wauquier A., D. Ashton, G. Clincke, C.J.E. Niemegeers, P.A.J. Janssen:
Etomidat, ein barbituratfreies Hypnotikum, antikonvulsive, antianoxische und hirnprotektive Wirkung im Tierexperiment.
aus Opitz A., R. Degen: Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen und Intensivtherapie des Status epilepticus.
peri-med. Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen (1980)

112 Weymar A., F. Eigenheer, J.W. Gethmann, A. Reinecke, D. Patschke, J. Tarnow, J.B. Brückner:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und myokardiale O_2-Versorgung.
Anaesthesist 23, 150-157 (1974)

113 Weymar A., W. Hess, J. Passian, D. Patschke, J. Tarnow, J. Wilde, J.B. Brückner:
Hämodynamische Veränderungen bei intravenöser Dauerinfusion von Etomidate.
in "Probleme der i.v. Anästhesie"
6. Bremer NLA-Symposium, 263-274 (1976)

114 Zacharias M., J.W. Dundee, R.S.J. Clarke, J.E. Hegarty:
Effect of Preanaesthetic Medication on Etomidate.
Br. J. Anaesth. 51, 127-133 (1979)

115 Zistl P.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit von Etomidate.
Med. Diss. München 1974

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr. G. Blümel danke ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c. H. Schebitz danke ich sehr herzlich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Für die anregende fachliche Beratung möchte ich Herrn Prof.Dr. W. Bollwahn danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.Dr. habil. W. Erhardt für sein Interesse sowie für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung meiner Untersuchungen. Seine engagierte Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse sowie die Betreuung meiner Arbeit waren vorbildlich.

Bei den Operationsteams der Versuchsreihe A, Dr. Schleicher, Dr. Kunz, Dr. van Hoorn, Dr. Stötter sowie Dr. Erhardt möchte ich mich für die Durchführung der Operationen bedanken.

Für die Beschaffung des Tiermaterials für Versuchsreihe B und C möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. M.Roßkopf sowie bei den Kollegen und Mitarbeitern der Praxis Dr. Roßkopf, Straubing bedanken, den jeweiligen Tierbesitzern danke ich für die Überlassung des Tiermaterials.

Herrn Dipl.-Ing. G. Weithmann gebührt ganz besonderer Dank für die hervorragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie bedanke ich mich für die freundliche Aufnahme am Institut.

Weiterhin danke ich der Firma Janssen Pharmaceutica, Beerse (Belgien) für die Überlassung von Sachmitteln.

Meiner Freundin Claudia gebührt für die ausgezeichnete Schreibarbeit, die graphische Gestaltung sowie ihrer Mithilfe bei den Praxisversuchen mein großer Dank.

LEBENSLAUF

Name:
Josef Friedrich Bachmeier

Geboren:
29. März 1954 in Straubing / Niederbayern

Konfession:
römisch-katholisch

Eltern:
Josef Bachmeier, Gastwirt, gest. 11. August 1983
Elisabeth Bachmeier, geb. Winklmaier, Hausfrau

Schulausbildung:
1960 - 1964 Volksschule Harburg (Kreis Dingolfing-Landau)
1964 - 1973 Gymnasium Dingolfing

Bundeswehr:
1973 - 1974 Graf Aswin Kaserne Bogen

Studium:
1974 - 1977 Betriebswirtschaftslehre an den Universitäten Regensburg und München
1977 - 1982 Tiermedizin, Universität München

Approbation als Tierarzt:
27. Januar 1983

Bisherige Tätigkeit:
Seit Dezember 1982 Doktorand am Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München